

Aus der Medizinischen Klinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. E.-O. Riecken

**EXPLORATIVE DATENANALYSE
EIN- BIS MEHRFACH HYPOSENSIBILISierter
POLLENALLERGIKER ANHAND
KLINISCH-SEROLOGISCHER UNTERSUCHUNGEN**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Neuhierl, Helmut Eugen

Stuttgart-Weilimdorf

1903



Aus der Medizinischen Klinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. E.-O. Riecken

EXPLORATIVE DATENANALYSE EIN- BIS MEHRFACH
HYPOSENSIBILISierter POLLENALLERGIKER
ANHAND KLINISCH-SEROLOGISCHER UNTERSUCHUNGEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Neuhierl, Helmut Eugen
Stuttgart-Weilimdorf

Referent: Herr Prof. Dr. H. Michel

Korreferent: Herr Prof. Dr. G. Stüttgen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21. Februar 1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.0.0 <u>EINLEITUNG</u>	
1.1.0 Anfänge und Entwicklung der Allergieforschung	5
1.2.0 Immunologie der allergischen Reaktion	8
1.3.0 Immunglobulin E	11
1.3.1 Entstehung und Vorkommen	11
1.3.2 Physikochemische Eigenschaften	12
1.3.3 IgE-Zellbindung und Antigen-Antikörperreaktion	14
1.3.4 IgE und Reagine	16
1.3.5 IgE und Freisetzung der Mediatoren	17
1.3.6 IgE bei Gesunden	20
1.3.7 IgE bei verschiedenen Allergien	22
1.3.8 IgE und Hyposensibilisierung	24
1.4.0 Blockierende Antikörper	26
1.5.0 Methoden zum Nachweis einer reaginbedingten Sensibilisierung	28
1.5.1 Indikationen und Kontraindikationen von Haut- testungen	34
1.6.0 Spezifische Hyposensibilisierung	36
1.6.1 Definition	36
1.6.2 Voraussetzungen und Grundlagen der spezi- fischen Hyposensibilisierung	36
1.6.3 Indikationen und Kontraindikationen der spezifischen Hyposensibilisierung	41
1.6.4 Durchführung der Hyposensibilisierung	42
1.6.5 Ergebnisse der Hyposensibilisierungsbehandlung bei Pollinose	44

2.0.0	<u>EIGENE KLINISCH-SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN</u>	46
2.1.0	Fragestellung	46
2.1.1	Patientengut	46
2.1.2	Anamnese und klinische Symptomatik	47
2.1.3	Zahl und Art der Hyposensibilisierungen	48
2.2.0	Gewinnung der Blutproben	48
2.2.1	Gesamt-IgE-Bestimmung mittels PRIST-RIA	49
2.2.2	Ergebnisse	52
2.2.3	Patientengruppen	53
2.2.4	Graphische Darstellung der Gesamt-IgE-Werte	56
2.2.5	Gegenüberstellung von Gesamt-IgE, klinischer Symptomatik und Behandlungserfolg	81
2.2.6	Falldarstellungen	90
3.0.0	<u>DISKUSSION</u>	113
4.0.0	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	116
5.0.0	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	117

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

1.0.0 EINLEITUNG

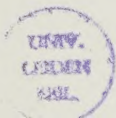
1.1.0 Anfänge und Entwicklung der Allergieforschung

PORTIER und RICHET (117) beschrieben im Rahmen von Immunitätsversuchen bei Hunden 1902 erstmals die "Anaphylaxie" als neues biologisches Phänomen. Ihre Untersuchung galt der Frage einer gesteigerten oder abgeschwächten toxischen Wirkung mehrmalig injizierter tierischer Toxine. Eine Zweitinjektion ihrer mit Extrakten der Seeanemone immunisierten Versuchstiere führte nach 26 Tagen nicht zu der erwarteten Gewöhnung, sondern zum Tod der Tiere. Dieses überraschende Phänomen nannten sie "Anaphylaxie" (Schutzlosigkeit).

PIRQUET (116) prägte 1906 den Begriff der "Allergie" als eine durch ein Antigen veränderte Reaktionslage des Organismus nach vorausgegangener Reaktion mit diesem Antigen. PIRQUET dachte im wesentlichen an Infektions- und Immunitätsvorgänge bei der Prägung dieses Begriffes. In der Serumkrankheit, der lokalen Kuhpockenreaktion und der Tuberkulinreaktion vermutete er ein allgemeingültiges Prinzip. Die von ihm beschriebene Veränderung der Reaktionslage äußert sich also in einer zeitlichen Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit, einer quantitativen Änderung der Reaktionsgröße sowie einer qualitativen Änderung der Reaktionsart.

Noch im selben Jahr erkannte WOLFF-EISNER (152) das Heufieber als eine Überempfindlichkeitsreaktion und ordnete es dem neuen Krankheitsbegriff zu.

1907 stellte OTTO bei serumsensibilisierten Meerschweinchen fest, daß diese nach Überleben eines anaphylaktischen Schocks gegenüber einer zweiten Injektion von Antigenen unempfindlich waren (114).



BESREDKA gab diesem Phänomen den Namen "Antianaphylaxie". Er beschrieb ebenfalls 1907, daß die Versuchstiere nach einer Antigenapplikation dann keinen Schockzustand erreichen, wenn das Antigen in geringer Dosierung und nicht auf einmal in großer Konzentration verabreicht wird (16, 17, 18). BESREDKA beschrieb damit das Prinzip der Hyposensibilisierung.

1909 postulierte ROUX die Identität von sensibilisierender und desensibilisierender Substanz, einer Vermutung, der sich BESREDKA anschloß. 1910 erschien die grundlegende Arbeit BESREDKAs, die das Prinzip der Hyposensibilisierungsbehandlung mit niedrigen, kontinuierlich ansteigenden Antigendosen beschreibt. Diese sogenannte "Besredkasche Desensibilisierung" haben SCHMIDT und GRABAR in einer Zusammenfassung dargestellt (126). STANCULEANU und NITA behandelten Augenbindehautinfektionen lokal mit subkonjunktivalen Injektionen von Pferdeserum, ein Behandlungsverfahren, das der klassischen Hyposensibilisierung nahe kommt (134).

Die Überlegung, die sich aus dem Begriff der Antianaphylaxie ergaben, nämlich durch häufige Injektion sehr kleiner Antigenmengen schrittweise alle zirkulierenden Antikörper zu binden und auf diese Weise einen antianaphylaktischen Zustand zu erreichen, führte zu einer als "spezifische Desensibilisierung" bezeichneten Immuntherapie. Sie wurde zunächst von DUNBAR 1903, später von NOON und FREEMAN 1911 zur Behandlung des Heufiebers entwickelt und klinisch angewandt (33, 39, 108).

PRASNITZ und KÜSTNER konnten 1921 nachweisen, daß das Vorhandensein spezifischer Stoffe im Serum von Allergikern das pathogene Prinzip der Auslösung einer allergischen Reaktion darstellte (118, 119).

Dennoch waren die theoretischen Überlegungen zunächst falsch: die sensibilisierenden Antikörper, von COCA und GROVE "Reagine" genannt (25), nehmen unter der Behandlung zunächst zu. Erst nach wiederholten Antigenapplikationen (12, 81, 129) nimmt ihre Konzentration deutlich ab.

VAN LEEUWEN postulierte 1928 "neutralisierende Anti-allergene" (145), COOKE et al. 1935 "blocking antibodies" (30). Der Begriff der blockierenden Antikörper sollte ausdrücken, daß die Antikörper das Antigen binden und somit die Reaktion mit den Reaginen blockieren.

LOVELESS konnte 1940 die Existenz der blockierenden Antikörper aufgrund ihrer größeren Thermostabilität bei 56° C gegenüber Reaginen beweisen (101).

"Reagine" und "blocking antibodies" werden in den Abschnitten 1.3.4 und 1.4.0 näher erläutert.

Erst ISHIZAKA et al. sowie JOHANSSON et al. konnten fast gleichzeitig in serologischen Untersuchungen nachweisen, daß die Reagine elektrophoretisch den Immunglobulinen vom Typ IgE zuzuordnen sind (64, 74, 78).

1.2.0 Immunologie der allergischen Reaktion

Die zunehmenden Erkenntnisse über Art und Mechanismen der immunologischen Vorgänge im allgemeinen und auch speziell bei den allergischen Reaktionen ließen schließlich den dafür verantwortlichen Antikörper charakterisieren und einem bestimmten Immunglobulintyp, dem IgE, zuordnen.

Die durch ein Allergen ausgelöste Immunreaktion äußert sich klinisch in verschiedenen Erscheinungsbildern, die entweder nur lokaler Natur oder sich in systemischen Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock ausprägen können. Meist sind diese Immunreaktionen gegen Substanzen gerichtet, die ihrer Natur nach nicht per se pathogen bzw. antigen wirksam sind. Deswegen verstehen wir Allergie heute nicht mehr im Sinne PIRQUETS als spezifisch induzierte Reaktionsänderung (116) sondern in Modifikation nach DOERR, nach dessen Definition der "überempfindliche" Organismus im Vergleich zum normalen Organismus anders empfindlich reagiert (32). KÄMMERER und MICHEL bezeichnen in demselben Sinne Allergie als die spezifisch veränderte Reaktionsbereitschaft bei einer allergischen Diathese (83).

Jedoch erst GELL und COOMBS reduzierten die kaum noch überschaubare Vielfalt allergischer Reaktionen auf ein System allergischer Krankheitsbilder, das die wichtigsten von ihnen den auslösenden oder beteiligten Immunkörpern zuordnen läßt (42). Bis heute hat sich keine bessere Einteilung aufstellen lassen. Nach GELL und COOMBS lassen sich 4 Typen allergischer Reaktionen unterscheiden:

TYP I - anaphylaktische Reaktion

mit dem Immunglobulin E als Träger der allergischen Reaktion vom Soforttyp und typischen Krankheitsbildern von Anaphylaxie, Asthma und Heuschnupfen.

TYP II - cytotoxische Reaktion

bei der cytotoxischen Form der Allergie werden pathogene Mechanismen wirksam, bei denen Antikörper gegen antigene Zellbestandteile gerichtet sind und diese Zellen unter Beteiligung des Komplementsystems zerstören. Bei der Aktivierung entstehende niedermolekulare Teile haben chemotaktische und anaphylaktische Wirkung.

Prototyp des Typ II ist die Blutgruppeninkompatibilität. IgM und IgG vermitteln die allergische Reaktion dieses Reaktionstyps.

TYP III - komplexbedingte Allergie

Typ III setzt präzipitierende Antikörper von Immunglobulin M oder Immunglobulin G voraus. Die Antigen-Antikörperreaktion ist unabhängig von Zellen im zirkulierenden Blut oder im Gewebe. Entscheidend für die klinische Manifestation ist die Komplementaktivierung mit ihren Folgen. Beispiele dieses Allergietyps sind die Serumkrankheit und die Arthus-Reaktion.

Typ IV - verzögerte Allergie

Voraussetzung der verzögerten Allergie ist die Reaktion sensibilisierter Lymphozyten mit einem Antigen. Entscheidend für das Auftreten eines Krankheitsbildes sind die Aktivierung dieser Lymphozyten und die Freisetzung von Lymphokinen als Mediatoren. Effektorzellen sind

serologisch nachweisbare T-Zellpopulationen. Außerdem kommt es zu Wechselwirkungen mit B-Lymphozyten, die durch das antigene Agens zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen werden. Prototypen dieses Allergietyps der zellvermittelten Immunität sind Autosensibilisierung, Tuberkulintyp und Kontaktallergien.

Wir wollen noch einmal grundsätzlich festhalten, daß durch exogene Allergene ausgelöste allergische Reaktionen oft nach dem Muster der Typ-I-Reaktion ablaufen.

1.3.0 Immunglobulin E

1.3.1 Entstehung und Vorkommen

ISHIZAKA et al. wiesen durch Immunfluoreszenz-Antikörper-technik nach, daß die IgE-Produktion vor allem in den Plasmazellen und Keimzentren der Tonsillen, Adenoiden sowie den bronchialen und peritonealen Lymphknoten stattfindet (63, 70). Auch aus Schleimhäuten des Respirations- und Gastrointestinaltraktes ließen sich IgE-produzierende Plasmazellen isolieren. In den subkutanen Lymphknoten und in der Milz fanden sich wenig, in Lunge, Knochenmark und peripherem Blut waren keine IgE-produzierenden Plasmazellen nachzuweisen. Chronisch entzündete Tonsillen tonsillektomierter Patienten enthielten mehr IgE-produzierende Plasmazellen als atrophische Tonsillen.

Ebenso waren sie nachweisbar in Polypen von Allergikern sowie in entzündlich veränderten Hautarealen von Patienten mit atopischer Dermatitis.

Allgemein läßt sich sagen, daß eine erhöhte Konzentration von IgE vor allem an den Schleimhäuten der Eintrittspforten der Allergene, also der Mukosa des Respirations- und Gastrointestinaltraktes festzustellen ist.

1.3.2 Physikochemische Eigenschaften

Mit 2 bis 3 Tagen ist die Plasmahalbwertszeit des IgE im Vergleich mit der des IgG mit 25 Tagen wesentlich kürzer (150). Dagegen soll die Halbwertszeit der Bindung von IgE an Zellen ungefähr 2 Wochen betragen (5). Tabelle 1 zeigt einen vergleichenden Überblick der wichtigsten physikochemischen Eigenschaften des Immunglobulins E (73, 135).

Die bisherigen Befunde über IgE-Myelome und normales IgE zeigen, daß sich das IgE strukturell wie ein normales Immunglobulin verhält (10, 11, 58, 67). Es ist ein Glykoproteid von elektrophoretischer γ_1 -Mobilität. Wie die anderen Immunglobuline auch, ist das IgE aus 2 L- und 2 H-Ketten aufgebaut, mit Molekulargewichten von 75.000 bzw. 22.500, also einem Gesamtmolekulargewicht von 200.000.

Die L-Ketten können den bekannten Typen κ und λ zugeordnet werden, die H-Ketten dagegen sind schwerer als die bisher bekannten und wurden als ϵ -Ketten bezeichnet.

Die Behandlung des IgE-Moleküls mit Papain spaltet das Molekül in zwei Fragmente, die dem Fc- bzw. dem Fab - Stück des IgG-Moleküls entsprechen (84). Auf dem Fc-Stück liegen die klassenspezifischen IgE-Determinanten. Die Behandlung mit Pepsin führt zu einem dem IgG analogen Fab'2-Fragment ohne bekannte biologische Funktion.

Als weiteres Charakteristikum sind die große Zahl von Methioninresten für die H-Kette und die Cysteinreste für die Fc-Komponente zu erwähnen.

Tabelle 1. Vergleichende Übersicht der wichtigsten biologischen und physikodermischen Eigenschaften der fünf Immunglobulintypen

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Synonyma	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	β_2A, γ_1A	$\gamma_1M, \beta_2M, 19S\gamma$		
Paraprotein (Myelom)	+	+	+	+	+
H-Kette	γ	α	μ	δ	ϵ
Molekulargewicht	53 000	64 000	70 000		75 000
I-Kette	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ	κ, λ
Molekulargewicht 22500					
Molekülformel	L_2H_2	$(L_2H_2)_n$ $n=1, 2, 3, \dots$	$(L_2H_2)_5$	L_2H_2	L_2H_2
Elektrophoretische Wanderung	++	$\beta\text{-}\gamma$	$\beta\text{-}\gamma$	$\beta\text{-}\gamma$	$\beta\text{-}\gamma$
Molekulargewicht	150 000	170 000 (385 000 in Sekreten)	850 000-900 000	150 000-180 000	200 000
Sedimentationskonstante	6,6	7 (9, 11, 13 ...)	18	7,0	8,2
Größe (Å)	240×27×19		370×50		
Kohlenhydratgehalt (%)	2,5-2,9	7,5-10	10-11,8	?	10,7
Valenzen	2	2?	5	2?	2
Allotype					
G_m	+	+	+	+	+
Inv	+	+	+	+	+
Serumkonzentration (mg/ml)	8-17	1,4-4,2	0,5-1,9	0,03-0,2	0,0001-0,0007
Gesamte zirkulierende Menge (mg/kg)	494	95	37	1,1	0,02
Intravaskulärer Anteil (%)	45-48	40-42	70-80	75-80	51
Vorkommen in Sekreten	+	+++	+	?	+
Bildungsrate (g/d)	0,9-3,7	2,7	0,4	0,028	0,0014
Abbaurate (mg/kg/d)	33,0	24,0	6,7	0,4	0,02
Abbaurate (% Gesamtmenge/d)	1-6	12	14	29	
(%) intravaskuläre Menge/d)	6,7	25,0	18,0	37,0	89,0
Halbwertszeit	23 30	5,8	5,1	2,8	2,3

Abbildung 1 zeigt schematisch ein IgE-Molekül (nach BENNICH und JOHANSSON) (73).

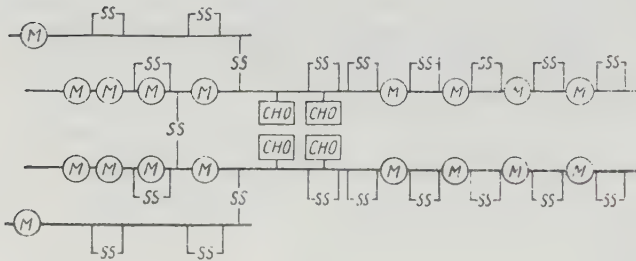


Abb. 1: Schematische Darstellung eines IgE-Moleküls

1.3.3 IgE-Zellbindung und Antigen-Antikörperreaktion

IgE hat eine hohe Affinität zu gewebeständigen Mastzellen und basophilen Granulozyten (71, 133). Eine Zellaffinität geringeren Ausmaßes läßt sich für eosinophile Granulozyten zeigen (57). Infolge dieser Zellaaffinität ist intravenös appliziertes IgE nicht lange im Blut nachweisbar.

Die Zellbindung vollzieht sich am Fc-Stück des IgE, d.h., die Fc-Fragmente sind die Träger der Zellbindungsstelle. Sie gehen eine spezifische, feste Bindung mit Oberflächenrezeptoren gewebeständiger Mastzellen ein, wobei die Mastzellen die primären Target-Zellen für das IgE sind. Dagegen ist die Antigenbindungsstelle auf den Fab-Fragmenten lokalisiert. Da es zu einer Agglutination antigenbeladener Erythrozyten kommt, müssen mindestens zwei Antigenbindungsstellen vorhanden sein. Die Stärke der Antigenbindung ist variabel (2).

Die Auslösung der anaphylaktischen Reaktion erfolgt mit

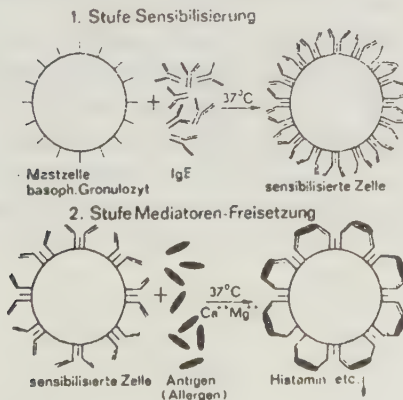
der Bindung des Antigens an die zellgebundenen IgE-Antikörper. Folge der Antigen-Antikörperbindung ist eine Permeabilitätssteigerung der Zellmembran mit konsekutiver Verminderung des osmotischen Gefälles in intrazellulärer Richtung und eine Mediator-Freisetzung.

Mit Ablauf dieser Reaktion werden immunologisch unspezifische Vorgänge ausgelöst, die sich als klinische Symptomatik des Allergie-Typs-I nach GELL und COOMBS manifestieren (42).

Die Zellbindung ist jedoch keine einfache Adsorption, sie ist vielmehr deutlich zeit- und temperaturabhängig. Die Kationen Ca^{++} und Mg^{++} wirken hemmend, negativ geladene Verbindungen wie Heparin und EDTA beschleunigend auf diesen Vorgang (113).

Die Reaktion verläuft ohne Verbrauch von Komplementsystem, sie kann allein durch Allergen-IgE-Komplexe ausgelöst werden. Dabei ist das Ausmaß der klinischen Manifestation von verschiedenen Faktoren wie Expositionszeit, der resorbierten Allergenmenge, dem Sensibilisierungsgrad und der Konzentration der blockierenden Antikörper IgG-S-T-S (short-term-sensitizing IgG) abhängig.

Abbildung 2 zeigt schematisch die zur Freisetzung der Mediatorstoffe führende zellständige Antigen-Antikörperreaktion (nach STANWORTH, 135).



1.3.4 IgE und Reagine

In ihren "Studien über die Überempfindlichkeit" wiesen PRASNITZ und KÜSTNER 1921 nach, daß hautsensibilisierende Antikörper nur in vivo nach Übertragung in die Haut eines Nichtallergikers nachweisbar sind, im Gegensatz zu den präzipitierenden Antikörpern, deren Nachweis auch in vitro gelingt (118, 119). COCA und GROVE führten für diese Antikörpergruppe den Begriff der "Reagine" ein, da diese sich von den bisher bekannten Antikörpern unterschieden (24, 25). Versuche, die Reagine einer bestimmten Immunglobulinklasse zuzuordnen, scheiterten jedoch lange Zeit. Zunächst ordnete man die Reagine den Immunglobulinen des Typs G zu. Diese Zuordnung war aber rein spekulativ und ohne laborchemisches Äquivalent. Es drängte sich die Vermutung auf, daß ein Zusammenhang mit dem IgA bestand, weil die Reaginaktivität vornehmlich in IgA-Fraktionen auftrat (7, 54, 143).

Im weiteren Untersuchungsverlauf ließen sich die Reagine in gereinigten IgA-Präparationen nicht mehr nachweisen, die Reaginaktivität der IgA-Fraktionen mußte also als Verunreinigung durch einen anderen Immunglobulin-Typ angesehen werden (60, 61, 68).

1966 gelang ISHIZAKA et al. dann die Identifizierung der Reagine als einer neuen Klasse von Immunglobulinen, die sie als Immunglobulin E bezeichneten (66, 59, 64).

Fast zur gleichen Zeit isolierten JOHANSSON et al. bei einem Plasmazytomkranken ein Myelomprotein (IgND), das mit dem IgE strukturell identisch war (76, 77, 10).

Die Aktivität reaginhaltiger Seren kann durch Präzipitation mit einem Anti-IgE-Serum völlig eliminiert werden. Reaginaktivität und IgE-Gehalt solcher Seren weisen

im Prausnitz-Küstner-Test eine sehr exakte Korrelation auf. IgE-Gehalt und Reaginaktivität (Prausnitz-Küstner-Titer) verhalten sich bei Fraktionierungsversuchen durch Säulenchromatografie, Gel-Filtration, Ultrazentrifugation und Gel-Elektrophorese gleichartig. Diese und andere Versuche lassen zumindest die Aussage zu, daß die Immunglobuline E die entscheidende Fraktion des Reagens darstellen (63).

1.3.5 IgE und Freisetzung der Mediatoren

Die Tendenz zur Zellbindung ist die auffälligste Eigenschaft der Reagine, die zellgebundenen Antikörper bleiben verhältnismäßig lange fixiert, so daß die allergische Reaktion auch nach Wochen noch auslösbar ist. IgE-Antikörper werden an basophile Leukocyten des Blutes oder an Mastzellen gebunden und sensibilisieren diese Zellen für einen möglichen Kontakt mit einem Allergen. Die Antikörper der IgE-Klasse sind mit großer Wahrscheinlichkeit so strukturiert, daß sie genau auf entsprechende Rezeptoren der Effektor- oder Zielzellen passen. Die Anzahl zellgebundener IgE-Moleküle auf einem basophilen Leukocyten streut über einen weiten Bereich. Nach ISHIZAKA liegt die Molekülzahl der gebundenen IgE-Moleküle zwischen 10.000 bis 40.000 (62). CONROY et al. berechneten die Anzahl zellgebundener IgE-Moleküle in Korrelation zur Serumkonzentration und geben die mögliche Anzahl gebundener IgE-Moleküle pro basophilem Leukocyten mit 3.000 bis 500.000 an. Dabei überrascht die Tatsache, daß die

Sekretionsleistung der Zellen nicht mit der Anzahl der gebundenen IgE-Moleküle korreliert. Basophile Leukocyten mit 3.000 gebundenen IgE-Molekülen sezernierten nach Inkubation mit anti-IgE oder dem Antigen genauso viel Histamin wie die Zellen mit 500.000 gebundenen IgE-Molekülen (27).

Der Mechanismus der Bindung des IgE an die Effektorzelle ist im einzelnen noch nicht bekannt. Wir wissen jedoch, daß sich das IgE-Molekül über das Fc-Stück an diese Zellen bindet. Das Antigen, das mit dem IgE-Molekül auf der Zelloberfläche reagiert, löst Reaktionen aus, die unter Mitwirkung des Calciums zur Freisetzung der Mediatoren führen (100). Eine Freisetzung von Mediatoren aus der Mastzelle erfordert nicht ausschließlich den Weg über eine Sensibilisierung durch den IgE-Antikörper, sie kann auch durch Reaktion von Anti-IgE mit IgE herbeigeführt werden (65).

Der Vorgang der Aktivierung, d. h. der Reaktionsablauf, der sich nach der Antigenbindung an dem IgE-Mastzellkomplex vollzieht, besteht auf molekularer Ebene aus einer komplizierten biochemischen Reaktionskette, von der uns kaum mehr als einzelne Bruchstücke bekannt sind. Die Aktivierung wird über eine Membranpotentialänderung und den Einstrom von Calcium induziert. Die Konzentration an intrazellulärem cAMP bestimmt das Ausmaß der Sekretion der Mediatoren. Ein Anstieg des cAMP, der durch Stimulierung β -adrenerger Rezeptoren erreichbar ist, vermindert die Freisetzung von Mediatoren, während ein Anstieg des cGMP-Spiegels die Sekretion der Mediatoren verstärkt (4, 8, 47, 93, 94, 96).

Die biochemischen Reaktionsabläufe sind auch deshalb von besonderem Interesse, weil sie uns möglicherweise wichtige therapeutische Ansätze ermöglichen. So fanden KOOPMANN et al. im Tierversuch eine Hemmung der Freisetzung von SRS-A (slow-reacting-substances) durch β -adrenerge Stimulation mit Isoproterenol oder Epinephrin. Methylxanthinderivate wie z. B. das Theophyllin hemmten die SRS-A-Freisetzung ebenfalls. Eine verstärkte Freisetzung wurde dagegen durch α -adrenerge Stimulation mit Norepinephrin erreicht. Bei entsprechender Blockade mit Propanolol und Phenoxybenzamin blieben die genannten Reaktionen aus. Exogene Zufuhr von cAMP hemmte direkt die SRS-A-Freisetzung. Dinatrium-Cromoglycat, ein zur symptomatischen Therapie des Heuschnupfens häufig angewandtes Medikament, das ebenfalls über die Hemmung der Freisetzung von SRS-A wirksam ist, wurde weder durch Aminophyllin noch durch Isoproterenol verstärkt (85, 111, 137, 97).

Die nach der Antigen-Antikörperreaktion an der Oberfläche der sensibilisierten Mastzellen freigesetzten Mediatorsubstanzen kann man auch als H-Substanzen zusammenfassen, weil sie im Prinzip alle eine dem Histamin ähnliche Wirkung haben. Allen gemeinsam ist eine baldige Inaktivierung nach ihrem Wirkungseintritt. Die sensibilisierten Mastzellen reagieren mit der Freisetzung von Histamin, Serotonin, Kininen, Prostaglandinen und SRS-A (43, 141).

1.3.6 IgE bei Gesunden

IgE ist, bis auf wenige Ausnahmen abgesehen, bei allen Menschen nachweisbar (88). Die IgE-Produktion ist schon beim 11 Wochen alten Foeten meßbar (106, 130). Da es nicht diaplazentar übertragen wird, ist eine Korrelation zwischen mütterlichem und fetalem bzw. kindlichem IgE-Spiegel auszuschließen (75).

Im Nabelschnurblut waren IgE-Konzentrationen zwischen 1 - 7 E/ml (9) bzw. 35 ng/ml (75) gemessen worden. Abhängig von Alter und Reifestadien des immunologischen Apparates steigt der IgE-Spiegel kontinuierlich an, bei 3- bis 5jährigen Kindern bis zu einem Wert von 50 - 472 ng/ml.

Erwachsenenwerte werden zwischen 15 bis 20 Jahren erreicht, der höchste Wert liegt etwa im dritten Lebensjahrzehnt, um dann langsam, aber nicht signifikant abzunehmen.

Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht festgestellt werden (12, 13, 75, 147).

Die Konzentrationsverteilung entspricht keiner Gaußschen Normalverteilung, sondern gleicht einer Log-Normalverteilung. Die mittleren Serum-IgE-Konzentrationen werden von den zahlreichen Autoren sehr unterschiedlich, z. T. mit erheblichen Differenzen angegeben (siehe Tabelle 2). Sie liegen zwischen 100 ng/ml und 430 ng/ml bzw. 80 E/ml und 205 E/ml. Die Normbereiche streuen zwischen 0 ng/ml bis 1000 ng/ml bzw. 0 E/ml bis 1000 E/ml.

Tabelle 2: IgE-Normalwerte bei Erwachsenen

Autor (Jahr)	IgE-Konzentration		Fall- zahl	Methode
	Mittelwert	Bereich		
Augustin et al. (6) (1971)	200 - 350 ng/ml		50	RERID
Bazaral et al. (9) (1971)	205 E/ml	19,4 - 810	35	Feste- Phase- Technik
Debelic et al. (31) (1972)	131 ($\bar{x}_a$) ng/ml	0 - 840	91	RERID
Gleich et al. (45) (1971)	179 ng/ml	6 - 780	96	Doppel- Antikörper- Technik
Jacobs et al. (72) (1972)	215 E/ml	85 - 740	100	Feste- Phase- Technik
Johansson (1967) (74)	330 + 236 ng/ml	105 - 1394	61	RIST
Johansson (1968) (75)	248 ng/ml	61,4-1000 ($\bar{x} \pm 25$)	125	RIST
Johansson (1968) (78)	430 ng/ml	100 - 700	58	RIST
Ogawa et al. (109) (1971)	122 ($\bar{x}_g$) E/ml	0 - 350	19	RERID
Oprea et al. (110) (1972)	209 E/ml	83 - 650	50	RIST RERID
Rosenberg et al. (123) (1971)	293 ng/ml	108 - 800		RIST
Spitz et al. (132) (1972)	88 ($\bar{x}_a$) ng/ml	46 - 130	42	RERID
Virchow et al. (147) (1972)	124 ng/ml	0 - 460	89	RERID

1.3.7 IgE bei verschiedenen Allergien

Nach BERG und JOHANSSON haben Kinder, die gegen Hausstaub und Schimmelpilze allergisch sind, die niedrigsten IgE-Werte (12). Andere Untersucher fanden dagegen die höchsten IgE-Werte bei Schimmelpilzallergien, gefolgt von Tierhaar-, Hausstaub- und an letzter Stelle von Pollenallergien (147). Allerdings stammen diese Angaben aus der Untersuchung von erwachsenen Allergikern. STANWORTH fand bei Sensibilisierung gegen Medikamente, Lebensmittel oder Milben nur geringe IgE-Erhöbungen, bei Tierhaaren, Staub und Gräserpollen und besonders bei Schimmelpilzen ergaben sich hohe IgE-Werte (136). AAS bestimmte bei Kindern, die nur gegen Hausstaub und Schimmelpilze allergisch waren, fast normale Werte, bei der Kombination mit Tierhaaren waren die Werte dreimal so hoch, in Kombination mit Pollen ungefähr viermal höher (1). STENIUS (138) fand bei Mehrfach-Allergien ebenfalls höhere Werte. BERG dagegen konnte keine Korrelation ermitteln (12).

Wie wir schon bei der Gegenüberstellung der IgE-Werte bei Normalpersonen gesehen haben, variieren auch die Angaben über die Höhe der IgE-Titer bei Allergikern ebenfalls, z. T. beträchtlich. In der folgenden Tabelle 2 haben wir die IgE-Spiegel einiger Untersucher bei verschiedenen Allergien zusammengestellt.

Bei der atopischen Dermatitis fanden sich die höchsten Werte, beim allergischen Asthma bronchiale deutlich erhöhte Werte, bei den Symptomen Rhinitis und Konjunktivitis ergaben sich mitunter auch Normalwerte.

Tabelle 3: IgE bei verschiedenen Erkrankungen

	Min.	Max.	arith. Mittel	Fall- zahl	Autor
allger. Rhinitis	50	2000	500	17	Leonardy et al. (87)
u. Konjunktivitis	60	960	220	11	Virchow et al. (147)
allergisches	48	600	214	21	Virchow et al. (147)
Asthma	50	2000	590	18	Leonardy et al. (87)
	122	4033	1589	16	Johansson (74)
	270	980	628	13	Bergmann et al. (15)
	0	3560	605	78	Debelic et al. (31)
atopische	240	31750	2733	28	Juhlin et al. (82)
Dermatitis	1000	8000	3620	20	Raith et al. (121)
	40	11875	2555	23	Arbesman et al. (3)
			2850	48	Gurevitch (52)
parasitäre	1150	14300	6371	12	Arbesman et al. (3)
Infektionen	1000	15000	5000		Leonardy et al. (87)
	690	19000	6212	31	Rosenberg et al (124)
	240	14300	4400	25	Johansson et al. (79)
morbus hodg.			945	19	Waldmann et al. (151)
Sarkoidose			462	66	Waldmann et al. (151)

1.3.8 IgE und Hyposensibilisierung

Serologische Untersuchungen wie IgE- oder IgG-Konzentrationsmessungen schienen dem klinischen Allergologen nach Entdeckung des IgE und der blockierenden Antikörper endlich ein objektivierbares Kriterium zur Beurteilung eines Behandlungserfolges in die Hand zu geben. LEVY und OSLER konnten im passiven Leukocyten-Sensibilisierungstest übereinstimmend mit der Prausnitz-Küstner-Reaktion mit Serum von Heuschnupfen-Patienten einen Reagin-Titeranstieg zur Pollensaison messen, wobei dieser durch spezifische Hyposensibilisierung vermindert wurde (92). Bei allergischen Kindern stellten BERG und JOHANSSON einen Anstieg sowohl von spezifischem wie auch von Gesamt-IgE 2 - 4 Wochen nach beginnender Hyposensibilisierung fest (12, 14). Andere Untersuchungen ergaben zum Teil ebenfalls höhere IgE-Werte (86), aber auch gar keine Konzentrationsänderungen (74, 90). GLEICH et al. sowie TSE et al. fanden eine spezifische IgE-Verminderung (46, 142). SADAN et al. fanden bei hyposensibilisierten Kindern mit saisonalem Ragweed-Heuschnupfen eine signifikante Abnahme des klinischen Beschwerdebildes, aber keine wesentliche Änderung der IgE-Werte. Sie beobachteten jedoch einen 20-fachen Anstieg blockierender Antikörper. Gegenüber nicht hyposensibilisierten Kontrollen waren ihre Leukocyten bezüglich einer IgE-induzierten Histaminfreisetzung wenig bis unempfindlich auf Allergenreiz (127). PRUZANSKI et al. trafen ähnliche Aussagen (120). LEVY et al. ermittelten unter der Hyposensibilisierung von Ragweed-Heuschnupfen-Kindern klinisch eine Symptombesserung, die serologisch mit verminderter Leukocytenempfindlichkeit gegenüber Anti-Human-IgE-Antiserum und spezifischem Allergen (Antigen E) einherging.

Sie konnten auch eine Änderung der Gesamt-IgE-Werte und der Werte der blockierenden Antikörper nachweisen (90).

CONNELL und SHERMAN postulieren eine IgE-Spiegelerniedrigung erst nach längerer Hyposensibilisierungsdauer und zwar in einem Zeitraum von 5 bis 20 Jahren (26).

1.4.0 Blockierende Antikörper

COOKE et al. vermuteten 1935 aufgrund ihrer Arbeiten mit Verdünnungs- und Neutralisationsmethoden, daß ein bisher nicht identifizierter Antikörper mit blockierenden Eigenschaften vorhanden sei (blocking antibodies) (30).

LOVELESS konnte 1940 die Thermostabilität der blockierenden Antikörper im Gegensatz zu den hautsensibilisierenden Antikörpern zeigen. Beim Erhitzen auf 56°C wurden die blockierenden Antikörper nicht inaktiviert (101). Die schwere Kette im Fc-Anteil des IgE-Moleküls ist dagegen hitzelabil. Bei Erhitzung auf 56°C über 2 - 4 Stunden verliert es die hautsensibilisierende Aktivität, während die Antigenhaftstellen erhalten bleiben (69).

Mit der Methode der Radioimmundiffusion des Serums von Pollenallergikern wurden die blockierenden Antikörper als Immunglobuline der Klasse IgG identifiziert. Darüberhinaus konnten elektrophoretisch 4 IgG-Subklassen bestimmt werden. Ihre biologische Wertigkeit ist jedoch noch nicht völlig einzuordnen, man hat festgestellt, daß IgG₁ und IgG₃ Komplement binden, während IgG₄ diese Fähigkeit nicht hat. IgG₂ passiert die Plazentarschranke nicht in demselben Maß wie die anderen Subklassen (35, 103).

Die blockierenden Antikörper unterscheiden sich vom IgE nach SEHON in folgenden Eigenschaften: sie fixieren sich nicht an menschlicher Haut und Schleimhaut, sie sind placentagängig, elektrophoretisch liegt ihre Mobilität im Bereich der γ_2 -Bande, sie können nicht durch Mercaptane inaktiviert werden (128).

Die Produktion der blockierenden Antikörper wird durch die spezifische Hyposensibilisierung stimuliert (131,98).

LEVY et al. fanden eine 20- bis 30fache Steigerungsrate der Bildung, gemessen an der antigeninduzierten leukocytären Histaminfreisetzung (91,89).

Die blockierenden Antikörper erreichen nach der Hypo-sensibilisierung den nächsten Wert und fallen danach langsam ab. Eine erneute Behandlung im Folgejahr provoziert nur noch einen geringeren Anstieg, wobei von einem immer noch erhöhten Titer gegenüber dem Ausgangswert ausgegangen wird. Der Vergleich mit Werten von Gesunden zeigte praesaisonal keinen Unterschied.

Klinische Erscheinungen und der Gehalt an blockierenden Antikörpern korrelieren nicht miteinander (81, 91, 122).

1.5.0 Methoden zum Nachweis einer reaginbedingten Sensibilisierung

Zum Antikörpernachweis stehen direkte und indirekte Methoden zur Verfügung. Die Immunelektrophorese mit Anti-Immunglobulin ermöglicht den direkten, die Freisetzung von Mediatorsubstanzen aus sensibilisiertem Gewebe den indirekten Nachweis von Antikörpern. Der methodische Ansatz kann über Blutbestandteile, Organe bzw. Organteile oder auch über den Gesamtorganismus erfolgen. Nach diesen unterschiedlichen Substraten können die einzelnen Nachweismethoden systematisiert werden. Die Untersuchung von Blutbestandteilen ermöglicht die Beobachtung der Histaminliberation aus Mastzellen und Leukocyten, der Basophilen Degranulation, der Agglutination von Erythrocyten, Leukocyten und Plättchen sowie der Mastzelldegranulation. Die Messung der Histaminliberation aus Lungengewebe und Hautpartikeln, Prausnitz-Küstner-Test, direkter Hauttest, passive kutane Anaphylaxie (PCA) eignen sich alle zum Nachweis von Antikörpern.

Histaminfreisetzung aus Zellen und Organen

LICHTENSTEIN und OSLER bestimmten die Histaminfreisetzung in vitro aus Leukocyten oder Mastzellen mit der spektrofluorometrischen Methode (98, 99, 95, 112, 113). Eine Untersuchung von Organen bzw. Organteilen erlaubt der SCHULTZ-DALE-Test. Organe mit glatter Muskulatur wie Rattenuterus oder Meerschweinchendarmstücke werden im physiologischen Bad von antikörperhaltigem Serum durchströmt. Nach Zusatz von spezifischem Antigen kommt es durch Histaminliberation zur Kontraktion des Darmabschnittes oder der Uterusmuskulatur. Das Ausmaß der

Kontraktion wird von einem Kymographen aufgezeichnet und kann als Parameter für den Reagingehalt des untersuchten Gewebes angesehen werden (34).

Andere in-vitro-Tests zur indirekten IgE-Bestimmung verwenden als Substrat kleine menschliche (50, 48) oder Ratten-Hautstücke (49). Die Hautstücke werden passiv mit Patientenserum sensibilisiert. Das Maß für die Höhe von antigenspezifischem IgE ist die antigen-induzierte Histaminfreisetzung. Diese Methode entspricht einem in-vitro-Modell der Prausnitz-Küstner-Reaktion.

Nach einem ähnlichen Prinzip arbeitet die Ratten-Mastzell-Degranulationstechnik. Man verwendet eine Suspension von Rattenmastzellen, sensibilisiert sie mit Patientenserum und bringt sie zu einer Antigen-Antikörperreaktion, indem man das zu testende Antigen zusetzt. Gemessen wird die prozentuale Degranulierung der Mastzellen (44, 53, 102).

Inkubiert man menschliche Basophile aus Blut von Allergikern, so ist eine Messung der basophilen Degranulation möglich (56).

Passive Agglutination

Bei der passiven Agglutination werden Erythrocyten oder großmolekulare, unlösliche Latexteilchen mit einem löslichen Antigen beschichtet und mit Hilfe von Antikörpern gegen das lösliche Antigen agglutiniert. Die Beschichtung der Testerythrocyten mit einem Antigen wird dadurch ermöglicht, daß sie durch Behandlung ihrer Oberfläche mit Glutaraldehyd oder Tanninsäure stabilisiert werden (19).

Erythrocytenagglutination

Die "red cell linked antigen-antiglobulin-reaction" (RCLAAR) wurde von VAN STEELE und COOMBS entwickelt. Der entscheidende Schritt dieser Methode ist die Kopplung des Antigens mit einem Kaninchen-Antimenschenerythrocyten-Antikörper. Dieser Komplex wird an Schaferythrocyten gebunden und mit dem zu untersuchenden Serum inkubiert. Hinzugesetztes Antiglobulin führt dann zur Agglutination, wenn Globuline der entsprechenden Spezifität vorhanden sind. Anwendung findet diese Methode zum Nachweis von spezifischem IgG (146, 29).

Passive kutane Anaphylaxie (PCA)

ZINISSEER beschreibt erstmals 1921 die Auslösung einer lokalen anaphylaktischen Reaktion, die von OVARY weiterentwickelt wurde (115). Wenn man unmittelbar nach der intracutanen Antigenapplikation eines aktiv oder passiv sensibilisierten Tieres eine definierte Menge Evansblau interavenös injiziert, ist eine bevorzugte Ansammlung des Farbstoffes im Bereich der Antigen-Antikörper-Reaktion zu beobachten. Die Beurteilung des Reaktionsausmaßes orientiert sich an der Ausdehnung der gefärbten Fläche der abpräparierten Hautinnenseite. Dieses Erscheinungsbild liefert auch den Beweis, daß eine lokale Reaktion, nämlich eine Zellbindung abgelau- fen sein muß. Die höchste Antikörperkonzentration ist unmittelbar nach Beendigung der Applikation gegeben.

Mit der PCA besitzen wir eine der empfindlichsten immuno- logischen Reaktionen. OVARY konnte zeigen, daß eine Kon- zentration von $3 \cdot 10^{-4}$ µg Kaninchen-Antikörper-N am Meerschweinchen nachweisbar sind, wenn man einen optima- len Antigenüberschuß verwendet (115).

Prausnitz-Küstner-Test

Das Prinzip des Prausnitz-Küstner-Testes (P-K-Reaktion) besteht in der Injektion reagenhaltigen Serums unter die Haut Gesunder. 10 - 20 Stunden danach appliziert man an derselben Stelle das Antigen. Es kommt zu einer lokalen Antikörper-Antigen-Reaktion mit typischer Rötung und Quaddelbildung. Da die Reaktionsstärke vom Histamingehalt der Haut, der Reagibilität der Hautgefäße und vegetativer Regulationen abhängig ist, betrachtet man die P-K-Reaktion als semiquantitative Methode (119). Man kann die Fehlerbreite reduzieren, indem man die Reaktion eines Rezipienten normaler Reagibilität zum Vergleich heranzieht.

Direkter Hauttest

Allen uns bekannten direkten Hauttests ist ein Prinzip gemeinsam: Antigeninokulation in die sensibilisierte Haut löst eine sichtbare Antigen-Antikörper-Reaktion aus. Die Hautreaktion in Form von Quaddel und Erythem ist die unmittelbare Folge freigesetzter Mediatoren. Es kommen 4 Verfahren zur Anwendung:

Im Intrakutantest wird ein Antigenextrakt intrakutan injiziert, wobei die Antigenkonzentration entsprechend dem erwarteten Sensibilisierungsgrad ausgewählt werden kann (51).

Der Pricktest basiert auf konstanter Antigenkonzentration und höherer Testdosis als der Intrakutantest, wobei die Pricktest-Konzentrationen 10 bis 100 mal höher als die der intrakutan injizierten Lösungen liegen. Man trägt auf dem Rücken oder der Unterarminnenseite einen Tropfen Allergenlösung auf und sticht die darunterliegende Haut mit einer Lanzette, Kanüle oder Nadel oberflächlich an.

Im Skratch- bzw. Skarifikationstest erfolgt das Aufbringen des Antigens auf die oberen Hautschichten, die vorher durch eine Lanzette geritzt wurden.

Der Reibetest beinhaltet das Einreiben eines konzentrierten Antigenextraktes in die Haut. Der Reibetest ist die aussagekräftigste Hauttestmethode überhaupt und erspart häufig sogar die Provokation am Erfolgsorgan.

Der Intrakutantest ist in seiner Aussage ungefähr 100 mal empfindlicher als der Skratch- bzw. Skarifikationstest. Die Empfindlichkeit des Pricktestes liegt zwischen den beiden genannten Testmethoden.

Radioimmunologische Nachweismethoden

Im einfachen Radialimmunodiffusionstest nach ROWE (125) bringt man Standard-IgE in einem antikörperhaltigen Agar zur Präzipitation und überschichtet das Präzipitat nach einem Waschvorgang mit ^{131}J -markiertem Kaninchen-Antischaf-Globulinantiserum in einer zweiten Reaktion. Die Präzipitatsflächen werden so radioaktiv markiert und dann autoradiographisch gemessen. CESKA et al. entwickelten eine Feste-Phasen-Sandwich-Technik, bei dem der Anti-IgE-Antikörper an Papierscheiben gebunden ist. Das Standard-IgE bildet dabei mit dem Anti-IgE-Antikörper einen Komplex. Nach Waschen mit ^{125}J -markiertem Anti-IgE wird der Komplex zusätzlich gebunden und im γ -Zähler gemessen (22). Diese Methodik bietet den Vorteil, daß sie wenigstens bivalente Antikörpergebundene Antigene voraussetzt und somit monovalente Fragmente, d. h. IgE-Bruchstücke nicht berücksichtigt.

Ein industrieller Radioimmunoassay zur Bestimmung des Gesamt-IgE ist der Radio-Immunsorbent-Test (RIST), bei dem die Anti-IgE-Antikörper kovalent an Sephadex-Partikel als feste Phase gebunden sind. Standard-IgE konkur-

riert mit ^{125}J -markiertem IgE um die Antikörperbindungsstellen des Anti-IgE-Antikörpers. Nach Inkubation und Waschen kann man den radioaktiv markierten Komplex im γ -Zähler messen.

Eine Weiterentwicklung des Radio-Immunsorbent-Testes (RIST) ist der Paper-Radioimmunsorbent-Test (PRIST), mit dem wir die Gesamt-IgE-Spiegel unserer Patienten bestimmt haben. Wir erläutern das Prinzip des Assays bei der Diskussion unserer Ergebnisse.

Der nach dem gleichen Prinzip arbeitende Radio-Allergo-sorbent-Test (RAST) erlaubt neben der Gesamt-IgE-Bestimmung die Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper und kann wie der PRIST routinemäßig in der Laboratoriumsdiagnostik durchgeführt werden.

1.5.1 Indikation und Kontraindikation von Hauttestungen

Ziel aller Hauttestungen ist die Provokation einer lokalen Antigen-Antikörper-Reaktion durch lokale Applikation geringer Allergendosen, um das Risiko bedrohlicher Allgemein- oder Lokalreaktionen zu vermeiden.

Indikationen

Unabdingbare Voraussetzung jeder Hauttestung sollte eine gründliche Anamnese des Patienten sein. Wir betrachten sie nach wie vor als eine der Säulen der klinischen Allergologie trotz der beschriebenen zahlreichen anderen diagnostischen Möglichkeiten. Die Anamnese sollte die Gesamtheit der klinischen Symptomatik sowie speziell allergische Ursachen zu erfragen suchen und sie mit entsprechenden Symptomenkomplexen von Erkrankten gesicherter allergischer Ätiologie in Beziehung setzen. Die Hauttestung als diagnostisches Mittel zum Nachweis einer stattgefundenen Sensibilisierung sollte also ohneerste Hinweise auf eine solche Sensibilisierung gar nicht erst vorgenommen werden. Blut-, Gewebs- oder Sekreteosinophilie ohne entsprechende anamnestische Daten sind ebenfalls nicht ausreichend für diagnostische Hauttestungen.

Kontraindikationen

Eine klinische Verwertbarkeit von Hauttestungen ist nicht gegeben bei ungleichmäßigen, anormalen Durchblutungsverhältnissen der Haut wie z. B. bei der konstitutionellen Neurodermitis (140).

Nach MICHEL ergibt sich eine allgemeine Kontraindikation aus internistischer Sicht, da mögliche Nebenwirkungen auf Grund einer Konstitutionseigenschaft auftreten können.

Als Beispiel seien starke Lokalreaktionen oder Reaktionen an den Schockorganen wie den Konjunktiven und dem Magen-Darm-Trakt genannt.

Verallgemeinernd kann man sagen, daß Notwendigkeit und Stellenwert der Hauttestungen erst durch eine genaue Kenntnis von Indikationen und Kontraindikationen gegeben ist (104, 105).

1.6.0 Spezifische Hyposensibilisierung

1.6.1 Definition

Die Hyposensibilisierungsbehandlung ist seit der Einführung durch NOON 1911 wesentlichster Bestandteil der langfristigen Therapie allergischer Erkrankungen geworden. Sie ist für den klinischen Allergologen die einzige Möglichkeit einer kausalen Therapie. NOON verabfolgte während der praesaisonalen Behandlung seine Injektionen in wöchentlichen Intervallen, wobei die Zahl der Injektionen zwischen 18 bis 24 pro Woche lag und die Dosis von Woche zu Woche gesteigert wurde. Bis heute hat sich an dieser Methodik im Prinzip nichts geändert. Wir verstehen unter Hyposensibilisierung alle Behandlungsverfahren, die durch Zufuhr subklinischer Dosen des spezifisch auslösenden Antigens einen der Antianaphylaxie ähnelnden Zustand transitorischer oder dauernder Unter- oder Unempfindlichkeit herbeizuführen vermögen (28).

1.6.2 Voraussetzungen und Grundlagen der spezifischen Hyposensibilisierung

Eine Allergenkarenz ist in den meisten Fällen nicht möglich. Ubiquitäres Vorkommen der Allergene (Pollen, Hausstaub, Insektenstiche) oder berufsbedingte Exposition (Mehl, Tierhaare) schließen diese Möglichkeit zur Vermeidung eines Antigenkontaktes aus. Eine Hyposensibilisierung ist dann angezeigt, vorausgesetzt, daß die

krankheitsauslösenden Antigene möglichst umfassend und einwandfrei identifiziert sind.

Besonders häufige Anwendung findet die Hyposensibilisierung heute bei den Respirationsallergien Rhinitis allergica und dem allergischen Asthma bronchiale. Auch das Antigenspektrum unseres Patientengutes bestand bei allen Patienten aus Pollenallergenen, die wir in Ergänzung zur Anamnese mit Hilfe des Prick-Testes ermittelten.

Der Ablauf einer spezifischen Hyposensibilisierung läßt sich wie folgt beschreiben: Durch eine Immunisierung mit dem Allergen kommt es in der Anfangsphase der Hyposensibilisierung zu einem Titeranstieg der blockierenden Antikörper. Blockierend heißt, daß die IgG-Antikörper die Determinanten des Allergens besetzen und dadurch die Bindung der Allergene an die zellständigen Reagine verhindern. Erst in einer zweiten Phase kommt es zu einer kausalen Beeinflussung der Immunreaktion über einen Abfall des Reagintiters.

Obwohl unsere Kenntnisse über Pollenallergene größer sind als bei anderen Allergenen, bereitet die Standardisierung der Allergenextrakte noch vielfach Schwierigkeiten. Noch immer wird häufig mit Allergengemischen hyposensibilisiert, die hinsichtlich der Anzahl und wechselnden Zusammensetzung nicht eindeutig definiert sind, eine Tatsache, die die Vergleichbarkeit der verschiedenen Hyposensibilisierungsergebnisse in vielen Fällen zumindest fraglich erscheinen läßt.

Zur Zeit wird nach zwei Methoden standardisiert:

a) Noon- bzw. Polleneinheit.

Eine Noon-Einheit ist die extrahierbare Allergenmenge, die ein millionstel Gramm Pollen enthält (108). Dieser Standard hat den Nachteil, dem auch andere

Methoden unterliegen, daß Pollen eine wechselnde Antigenität aufweisen.

- b) Eiweißstickstoff-Einheit (Protein-Nitrogen-Unit, PNU). Ein PNU entspricht 0,00001 mg Protein-N/ml. Eine PNU-Einheit entspricht etwa zwei Noon-Einheiten. Pollenextrakte, die auf Eiweiß-N-Basis eingestellt sind, ähneln sich bezüglich ihrer biologischen Aktivität sehr. 0,00001 mg Protein-N/ml ist dabei die kleinste Dosis, auf die ein "stark" sensibilisierter Patient noch anspricht (139).

Bei der Hyposensibilisierung unserer Patienten wurden Allergene als wäßrige, Semi-Depot oder Depotsuspensionen verwendet. Diese drei Hyposensibilisierungsarten sind die zur Zeit häufigsten Hyposensibilisierungsmethoden.

Wäßrige Allergen-Suspensionen haben den Nachteil, daß klinische Erfolge relativ spät sichtbar werden. Die wäßrigen Lösungen haben zudem eine noch relativ hohe Allergenität und erfordern eine große Zahl von Injektionen bis zu der angestrebten Enddosis. Das Erfordernis der hohen Injektionszahl führt bei zahlreichen Patienten zur Unterbrechung, z. T. zum Abbruch der Hyposensibilisierungsbehandlung. Schon sehr früh wurde deshalb versucht, die Allergene in Depotform zu verabreichen. Es wurden die verschiedensten Stoffe zur Suspendierung von Pollenantigenen getestet wie Erdnußöle, Mineralöle, Pollenöle und aluminiumpräzipitierte Pyridin-Extrakte.

Limitierend für die Anwendung solcher Zusätze waren die relativ häufigen Nebenreaktionen wie lokale Rötung, Schwellung und Lymphangitis, im Tierversuch zeigten sich Myelome und Fremdkörpergranulome an den Injektionsstellen. Auch in der klinischen Anwendung von Semidepot-Extrakten beim Menschen konnte die Bildung von Fremdkörpergranulomen beobachtet werden. Zum Ausschluß injektionsbedingter Nebenreaktio-

nen schlug BROWN eine besondere Injektionstechnik, die "vitellinic injection" vor (20).

FUCHS und STRAUSS verwendeten bei den Antigenaufschwemmungen Aluminiumhydroxid und Pyridin als Verzögerungssubstanzen. Sie postulierten eine geringere Nebenwirkungsrate bei stark sensibilisierten Patienten sowie eine geringere Kumulierungsgefahr infolge der verzögerten Freisetzung des Antigens im Vergleich zu den wäßrigen Allergenextrakten (40). Die Semi-Dopot-Extrakte ermöglichen eine Reduktion der Injektionszahl sowie ein größeres zeitliches Intervall zwischen den einzelnen Injektionen, da die Allergenresorption am Injektionsort verlangsamt abläuft.

BROWN führte 1969 ein Verfahren ein, Allergene an kristallisierte Aminosäuren zu binden. Als besonders geeignet fand er die Aminosäure L-Tyrosin. Sie ist ein normaler Bestandteil des Blutes, vollkommen metabolisierbar, und weist bei physiologischem pH-Wert nur eine geringe Löslichkeit auf. Sie adsorbiert in großem Umfang Proteine (21). Präzipitiert man L-Tyrosin in Gegenwart von Allergenen, erhält man eine Allergen-Suspension, wobei die Allergene an Tyrosinkristalle adsorbiert sind. Nach MILLER und TEES bewirkt Tyrosin eine Steigerung der Immunogenität, so daß mit weniger Noon-Einheiten behandelt werden kann (107).

Das Bemühen, die Allergen-Suspensionen soweit zu modifizieren, daß sie einerseits eine geringere antigene Potenz, andererseits aber eine ausreichend starke Stimulation auf die Produktion der allergenneutralisierenden blockierenden Antikörper haben, führte zu der Entwicklung der "Allergoide".

JOHANSSON et al. behandelte 1974 an L-Tyrosin gebundene Graspollen-Extrakte in der Weise, daß sich ein Vernetzungsprozeß mit dem Allergen entwickelte (cross-

linking process for the allergen) (80).

Die Zahl der Injektionen konnte auf drei reduziert werden.

Die Hyposensibilisierungsbehandlung wird bei Heuschnupfenpatienten in der Regel vor der Pollenflugzeit, praesaisonal begonnen, in Mitteleuropa also Ende Februar Anfang März.

Ohne eine zusätzliche exogene Sensibilisierung können - je nach Hyposensibilisierungsmethode - ansteigende Antigenkonzentrationen verabfolgt werden. Nach FRANKLAND läßt eine höhere Enddosis einen besseren Behandlungserfolg erwarten als eine niedrigere (37).

Von den verschiedenen Applikationstechniken zur Verabreichung der Allergensuspensionen hat sich die subkutane Injektion am meisten durchgesetzt. Sie wird mittels einer Tuberkulinspritze vorgenommen.

Die perorale Hyposensibilisierung schließt einige Störfaktoren mit ein. So unterliegen manche Antigene einer Denaturierung im Verdauungstrakt. Auch ist die Höhe der enteralen Resorption nicht sicher zu beurteilen. Gemessen an der Erfolgsrate der Hyposensibilisierung per injectionem sind die Erfolge der oralen Hyposensibilisierung wesentlich geringer (36).

Bei Kindern ist die orale Hyposensibilisierung erfolgreicher, wahrscheinlich wegen einer niedrigen Antigenschranke. Sie hat bei Kindern auch den Vorteil, daß die häufigen Injektionen entfallen und nur wenig allergische Nebenwirkungen auftreten.

Die inhalative Hyposensibilisierung, die von HERXHEIMER eingeführt wurde (55), hat zwar den Vorzug, daß die Antigenapplikation direkt am Schockorgan möglich und als Aerosol applizierbar ist. Ebenso wie bei der Hyposensibilisierung anderer Genese ist bei ihr der Hyposensibilisierungsgrad spirometrisch nachprüfbar und objektivierbar. Sie ist aber von der

Methodik her sehr aufwendig und nur in der Klinik durchführbar. Ihre Erfolge liegen bei Patienten mit einem hohen Sensibilisierungsgrad und wenn sie mit der intra- oder subkutanen Hyposensibilisierung kombiniert wird (41).

1.6.3 Indikationen und Kontraindikationen der spezifischen Hyposensibilisierung

Indikationen

Unverzichtbare Voraussetzung einer Hyposensibilisierung ist die genaue Kenntnis des Antigenspektrums des Patienten sowie seine Kooperationsbereitschaft, sich der Behandlung unter Umständen mehrere Jahre lang zu unterziehen. Nur unter diesen beiden Voraussetzungen sollte man die Indikation zu einer Hyposensibilisierung stellen.

Bei bereits bestehenden Komplikationen am Schockorgan wie z. B. polypösen Veränderungen oder Anomalien im Nasen-Rachen-Raum sind die Erfolgsaussichten wesentlich eingeschränkt oder gar nicht gegeben. Sie werden auch mit der Anzahl der krankheitsauslösenden Antigene limitiert. Ein schmales Antigenspektrum ist die beste Voraussetzung einer erfolgsversprechenden Behandlung (38). Durch Erweiterung des Allergenmusters können neue Sensibilisierungen schneller erworben werden als die Hyposensibilisierung zur Antikörperproduktion führen kann. Aus diesem Grunde hyposensibilisieren manche Allergologen nur mit einer beschränkten aktuellen Antigenzahl bis zu 3 Antigenen. Manche Statistiken setzen den Prozentsatz sinnvoll zu behandelnder Atopiker bei ca. 25 % an.

Indiziert ist die Hyposensibilisierungsbehandlung bei all den Patienten, denen eine Karenz unmöglich ist (unzumutbare finanzielle und familiäre Belastung, Berufswechsel, Geschäftsaufgabe, lebensnotwendige Substanzen wie Insulin, Penicillin, ubiquitäre Antigene wie Pollen, Sporen, Insektenpartikel).

Kontraindikationen

Schwere Allgemeinerkrankungen fieberhafter, generalisierter oder neoplastischer Art schließen die Einleitung einer Hyposensibilisierung grundsätzlich aus und gelten als absolute Kontraindikationen.

Folgende Krankheitsbilder sollten als Kontraindikation zur Hyposensibilisierung betrachtet werden:

- Tuberkulose,
- Infektionen am Schockorgan,
- entzündliche Erkrankungen oder durch Autoimmunmechanismen hervorgerufene Erkrankungen,
- manifeste Sekundärveränderungen an den Reaktionsorganen,
- Gravidität.

1.6.4 Durchführung der Hyposensibilisierung

Kernproblem in der Durchführung der Hyposensibilisierung ist das Verabreichen optimaler Antigen-Dosen einerseits und das Vermeiden der Applikation von zu hohen Antigen-dosen andererseits (148). Am Beispiel der wäßrigen Hyposensibilisierung sei der Hyposensibilisierungsablauf dargestellt. Die Industrie liefert Allergensuspensionen, die eine Mischung verschiedener Allergene darstellen. Bei Gräserpollen z. B. die Antigenkomponenten Fuchschwanz, Hahnenfuß, Kammgras, Lolch, Rispengras, Schwingelgras, Straußgras, Timotheusgras, Trespe, Wiesenhafer und Wintergras.

Es sei noch einmal erwähnt, daß auf der Basis der Allergentestungen eine individuelle Zusammensetzung für jeden Patienten notwendig ist. Die maximale Konzentration, die sich auf Patienten mit durchschnittlichem Sensibilisierungsgrad bezieht, enthält 1 Gramm Substanz in 100 ml Lösung, das sind 10.000 Noon-Einheiten. Außerdem werden zwei Verdünnungsstufen, 1 : 8 und 1 : 64 mitgeliefert. Die Applikation erfolgt streng subcutan an den Streckseiten der Oberarme, eine intravasale Injektion kann die Auslösung eines anaphylaktischen Schocks zur Folge haben. Das Ergebnis des Pricktestes bestimmt die Anfangsdosierung. Sie beträgt meist 0,1 ml der unteren Konzentrationsstufe. Die Injektionsintervalle betragen 3 - 5 Tage bei schrittweiser Steigerung der Antigendosis und zwar zunächst um 30 - 50 % bei schwachen Lösungen, bei höheren Konzentrationen um 10 - 20 %. Als Enddosis werden 10.000 Noon-Einheiten angestrebt (153).

Die Mindestzahl der Injektionen für eine Behandlung beträgt 18. Bei Patienten mit einem hohen Sensibilisierungsgrad sollte man die Dosis um nicht mehr als 20 % steigern. Stellt sich nach der Antigenapplikation eine starke örtliche Reaktion ein, so darf die Dosierung nicht erhöht werden, vielmehr muß zunächst mit gleicher Konzentration die Behandlung fortgesetzt und unter Umständen zurückgenommen werden. Allergische Reaktionen sind innerhalb einer halben Stunde nach Injektionsbeginn zu erwarten. Zu hohe Dosen sind ebenso wie zu niedrige für Mißerfolge einer Hyposensibilisierung verantwortlich zu machen (144, 149).

FRANKLAND hat gezeigt, daß bei möglichst hohen Antigen-Enddosen bessere Behandlungsergebnisse zu erwarten

ten sind, als bei konstant niedrigeren Werten. Diese Feststellung trifft besonders für die praesaisonale Therapie zu (37). Allerdings sieht CITRON in einer Steigerung der Antigendosis über 10.000 PNU keine zusätzliche therapeutische Wirksamkeit. Er fand bei Dosen von über 50.000 PNU den gleichen therapeutischen Effekt wie bei 10.000 PNU (23).

Sowohl für die Durchführung, als auch für den Zeitpunkt der Beendigung einer Hyposensibilisierungsbehandlung läßt sich kein starres Therapieschema aufstellen. Für jeden einzelnen Patienten muß eine individuelle Toleranzgrenze gegenüber den applizierten Antigenen ermittelt werden. Mitunter sinkt der Reagintiter erst nach 5 oder mehr Jahren ab, wobei Verbesserungen des Beschwerdebildes häufig schon früher, spätestens im zweiten Behandlungsjahr, in Erscheinung treten.

1.6.5 Ergebnisse der Hyposensibilisierungsbehandlung bei Pollinose

Die therapeutische Möglichkeit der kausalen Therapie der Pollinose in Form der Hyposensibilisierung wird unterschiedlich beurteilt, obwohl zahlreiche Untersuchungen den Wert dieser Behandlungsmethode immer wieder bestätigt haben.

Dennoch haben wir in der klinisch-allergologischen Literatur im Vergleich zu der allergologisch-immunologischen Grundlagenforschung nur wenig über Erfolg oder Mißerfolg von Hyposensibilisierungsbehandlungen mehrere Jahre nach Beendigung der Therapie gefunden. Diese Tatsache erstaunt, wenn wir bedenken, daß die Hyposensibilisierung für den klinisch oder praktisch tätigen Allergologen die einzige kausale Therapiemöglichkeit darstellt und ihre Bedeutung in der Literatur für die Spätprognose der Patienten hervorgehoben wird. Die meisten Erfolgsstatistiken beziehen sich auf einen Zeitraum, der zeitlich noch dicht am Behandlungsende liegt.

2.0.0 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1.0 Fragestellung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Frage nach der Korrelation des prae-, ko- und postsaisonalen Gesamt-IgE-Spiegels im Serum von Pollenallergikern nach ein-, zwei- sowie drei- und mehrfachen Hyposensibilisierungsbehandlungen mit dem klinischen Erfolg. Dabei interessierte zudem die Frage der Verwertbarkeit des Gesamt-IgE-Titerverlaufes eines Jahres zur retrospektiven Betrachtung klinischer Symptomverläufe.

2.1.1 Patientengut

Aus der Patientenkartei der Medizinischen Poliklinik wählten wir willkürlich 120 Patienten aus. Einziges Auswahlkriterium war die Festlegung auf ein Patientengut, das entsprechend der allergischen Anamnese und positiver Hauttestungen dem Krankheitsbild der Pollinosis zuzuordnen war. Bei 4 Patienten waren schwach bis einfach positive Testungen mit Allergenen vorhanden, deren klinische Relevanz durch die Aktualität der durch Pollenallergene verursachten Symptomatik nicht entscheidend war. Von den 120 ursprünglich ausgewählten Patienten haben wir 71 Patienten in unsere Untersuchungen einbezogen. 49 Patienten haben wir nicht berücksichtigt, weil wir trotz häufig angebotener Blutabnahmetermine in der Medizinischen Poliklinik jeweils nur

einen prae-, ko- oder postsaisonalen Gesamt-IgE-Wert bestimmen konnten. 42 Patienten waren zu allen drei Blutabnahmetermen gekommen, von ihnen liegen also prae-, ko- und postsaisonale Gesamt-IgE-Werte vor.

18 Patienten nahmen die prae- und postsaisonalen Blutabnahmetermine, 7 Patienten die prae- und kosaisonalen und 4 Patienten die ko- und postsaisonalen Blutabnahmetermine wahr.

Das Alter unserer Patienten lag zwischen 11 und 57 Jahren. Die Patienten über 50 Jahre (3 Patienten) wurden aufgrund ihrer besonderen klinischen Symptomatik nicht aussortiert.

2.1.2 Anamnese und klinische Symptomatik

Leitsymptom aller Patienten war der sogenannte Heuschnupfen mit den Symptomen Konjunktivitis, Rhinitis und Asthma. Alle Patienten hatten mindestens zwei der genannten drei Symptome in mittlerer bis starker Ausprägung vor Einleitung der Hyposensibilisierungsbehandlung. Kein Patient wies nur eine Monosymptomatik auf. Alle Patienten wurden von ihren Hausärzten in die Allergiesprechstunde der Medizinischen Poliklinik überwiesen.

Grundlage der Allergieanamnese waren die Patientenakten der Medizinischen Poliklinik. Mittels speziell abgefaßter Fragebogen, telefonischem Kontakt bei ausbleibender Rücksendung sowie persönlichem Kontakt bei den Blutabnahmen waren wir über Verlauf und Ergebnis der Hyposensibilisierungsbehandlungen fortlaufend informiert.

Alle Patienten hatten sich dem Pricktest, der mit den handelsüblichen Polleneinzel- und Gruppenextrakten durchgeführt wurde, unterzogen.

2.1.3 Zahl und Art der Hyposensibilisierungen

Fast alle Patienten wurden zwischen 1976 und 1979 von ihren Hausärzten aufgrund der Hauttestergebnisse hyposensibilisiert. Drei Patienten hatten sich schon vor 1976 einer Hyposensibilisierungsbehandlung unterzogen. Die Patienten wurden nach der wässrigen Hyposensibilisierung, nach der Semidepot- und der Depotantigenpräparation hyposensibilisiert. Eine Differenzierung nach den verschiedenen Hyposensibilisierungsmethoden haben wir nicht vorgenommen.

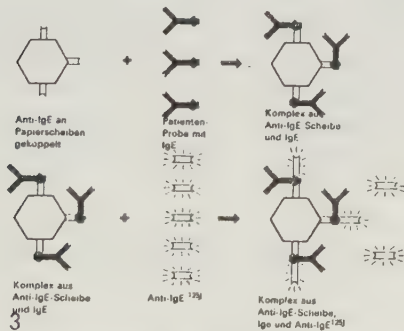
2.2.0 Gewinnung der Blutproben

Zur Bestimmung des Gesamt-IgE-Spiegels wurde unseren Patienten in der medizinischen Poliklinik dreimal im Verlauf des Jahres 1979 und zwar praesaisonal im Januar und Februar, kosaisonal in den Monaten Juni, Juli und August und postsaisonal im September und Oktober Blut entnommen. Die Abnahme des Blutes erfolgte in trockenen Spritzen in trockene Röhrchen. Das zentrifugierte Blut wurde 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert und bis zur IgE-Bestimmung bei -20°C tiefgekühlt gelagert. Der Hämatokrit wurde verworfen.

2.2.1 Gesamt-IgE-Bestimmung mittels PRIST-RIA

Der PRIST (Papierscheiben-Radio-Immuno-Sorbens-Test) ist ein direkter "solid phase"-Radioimmunoassay und beruht auf dem "sandwich"-Prinzip. Dabei bilden Papierscheiben die feste Phase. Das Anti-IgE ist an diese Papierscheiben kovalent gekoppelt und reagiert in einer ersten Inkubation mit dem IgE der zugesetzten Patientenprobe. Nach einem Waschvorgang setzt man den Proben mit ^{125}J -markierte immunologisch gereinigte IgE-Antikörper zu. Sie bilden mit gebundenem IgE einen Komplex. In einem erneuten Waschvorgang werden gebundene und freie Radioaktivität durch Auswaschen der Scheiben voneinander getrennt. Anschließend mißt man die Radioaktivität in einem Gammazähler. Die gebundene Aktivität ist direkt proportional mit der IgE-Konzentration der unbekannten Probe.

Abbildung 3 zeigt das Testprinzip.



Schematischer Testablauf des Phadebas IgE PRIST®

Abb. 3: Testprinzip

Im einzelnen wird so verfahren, daß zum Papierscheiben-Anti-IgE-Komplex eine definierte Menge der unbekannten Patientenprobe (100 µl) gegeben wird. Gleichzeitig werden 6 vorgefertigte IgE-Standards bekannter Konzentration angesetzt (U/ml). Die GröÙe Unit (U) ist willkürlich festgelegt und ist eingestellt gegen die "International Reference Preparation 69/204 for Human Serum Immunoglobulines" der WHO. Nach dreistündiger Inkubation und einem Waschvorgang mit physiologischer Kochsalzlösung setzt man den Proben Anti-IgE-¹²⁵Jod hinzu und inkubiert über Nacht bei Raumtemperatur. Dabei bildet das radioaktiv markierte Anti-IgE einen Komplex mit dem an die Papierscheibchen gebundenen IgE der Patientenprobe. In einem erneuten Waschvorgang, der zweimal wiederholt wird, trennt man freie und gebundene Aktivität. Die Waschflüssigkeit mit dem nicht gebundenen Anti-IgE-¹²⁵J wird mittels einer Pumpe abgesaugt. Die in den Röhrchen verbleibende Papierscheibe mit dem Anti-IgE-IgE-Anti-IgE-¹²⁵J-Komplex wird als gebundene Radioaktivität im Gammazähler gemessen. Die erhaltenen Counts (Zählraten) werden für jeden Standard auf die Zählraten der Totalaktivität bezogen und als prozentgebundene Aktivität errechnet. Die so für die Standards errechneten Prozentwerte bilden auf lin-log-Papier die Eichkurve (Abb. 4 zeigt eine solche Eichkurve).

Anschließend wird für jede unbekannte Probe die IgE-Konzentration in U/ml abgelesen und mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert.

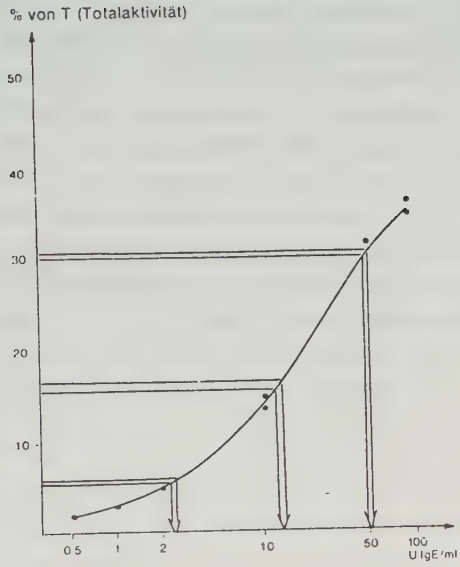


Abb. 4: Eichkurve zur Bestimmung des Gesamt-IgE

2.2.2 Ergebnisse

Von den 71 serologisch zu untersuchenden Patienten konnten 184 Blutproben gewonnen werden. Die Schwankungsbreite der gemessenen Proben lag zwischen 5 U/ml und 1000 U/ml Serum.

Bei der Untersuchung der Frage, ob sich das nach allergischer Anamnese und Hauttestung gesicherte Krankheitsbild atopischen Ursprungs durch Bestimmung des Gesamt-IgE sichern läßt, haben wir die jeweiligen prae-, ko- oder postsaisonalen IgE-Werte den Berechnungen zugrunde gelegt. Wir sind nach den Untersuchungen von JOHANSSON davon ausgegangen, daß bei einem Gesamt-IgE-Wert von > 100 U/ml eine atopische Ursache als wahrscheinlich anzusehen ist. Eine isolierte Betrachtung und Wertung dieses Grenzwertes ist allerdings nicht möglich, denn die Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels ist abhängig von der Zahl der Allergene, die für die Sensibilisierung des Patienten verantwortlich sind.

Bei Betrachtung der praesaisonalen Gesamt-IgE-Werte sind wir zu folgendem Ergebnis gekommen: von 67 Patienten wiesen 47 einen Gesamt-IgE-Titer von > 100 U/ml, 20 Patienten einen IgE-Titer von < 100 U/ml auf. Dies entspricht im ersten Falle 70,1 %, im zweiten 29,9 %.

Legen wir die kosaisonalen IgE-Werte zugrunde, so lagen von 53 Patienten 40 über einem Wert von 100 U/ml, 13 Patienten lagen unter diesem Wert, entsprechend 75,5 % bzw. 24,5 %. Ein ähnliches Ergebnis finden wir bei der Betrachtung der postsaisonalen IgE-Spiegel. Von 64 Patienten weisen 46 Patienten einen Wert über 100 U/ml, 28,1 % einen Wert unter 100 U/ml auf.

2.2.3 Patientengruppen

Die 71 Patienten haben wir in 6 Gruppen aufgeteilt.

1. Nach der Anamnese:

bis 1979 3 mal oder häufiger hyposensibilisiert,
bis 1979 2 mal hyposensibilisiert,
bis 1979 1 mal hyposensibilisiert.

2. Nach dem Gesamt-IgE-Ausgangswert:

Die Gesamt-IgE-Werte der praesaisonal gewonnenen Blutproben wurden als Gesamt-IgE-Ausgangswert bezeichnet. Gesamt-IgE-Werte ≤ 100 PRIST-Units wurden als "niedrige" Gesamt-IgE-Ausgangswerte, Gesamt-IgE-Ausgangswerte > 100 PRIST-Units als "hohe" Gesamt-IgE-Ausgangswerte bezeichnet.

Jede der so definierten 6 Gruppen wurde außerdem nach dem Behandlungserfolg differenziert. Wir bildeten zwei Gruppen von Patienten und zwar Patienten mit "gutem" Behandlungserfolg und Patienten "ohne" Behandlungserfolg.

Die Klassifizierung des Behandlungserfolges erfolgte nach Kriterien der Symptomenstärke, deren Auswirkung auf die Arbeitsfähigkeit der Patienten sowie nach Notwendigkeit und Häufigkeit zusätzlicher Medikamente.

Sehr guter Behandlungserfolg = I

Symptomenstärke: schwach (+)

bei durchschnittlicher Allergenexposition keine zusätzlichen Medikamente zur symptomatischen Therapie notwendig. Auch bei extremer Exposition nur geringe Beschwerden. Patienten uneingeschränkt arbeitsfähig.

Guter Behandlungserfolg = II

Symptomenstärke: mittel (++)

bei durchschnittlicher Allergenexposition gelegentliche Applikation symptomatischer Therapeutika.

Symptomatik durch die Zusatzmedikation praktisch zu beseitigen.

Applikationshäufigkeit bis zu 3 x pro Woche.

Kaum eingeschränkte Arbeitsfähigkeit, nur gelegentliche Konzentrationsstörungen.

Ausreichender Behandlungserfolg = III

Symptomenstärke: stark (+++)

bei durchschnittlicher Allergenexposition mehr als dreimalige Anwendung symptomatischer Therapeutika pro Woche.

Symptomatik unter der Zusatztherapie deutlich besser, aber nicht vollständig zu beseitigen. Keine Depotkortikosteroide. Arbeitsfähigkeit spürbar eingeschränkt bei deutlichen Konzentrationsstörungen.

Unbefriedigender Behandlungserfolg = IV

Symptomenstärke: stark (+++)

auch bei nur durchschnittlicher Exposition sehr starke Beschwerden mit fast täglicher Anwendung symptomatischer Therapeutika. Arbeitsfähigkeit meist nur durch Depotkortikosteroide erreichbar. Arbeitsfähigkeit erheblich eingeschränkt bis zu zeitweiligem Fernbleiben von der Arbeit.

Die Gruppen I und II haben wir zur Patientengruppe mit "gutem" Behandlungserfolg, die Gruppen III und IV zur Patientengruppe "ohne" Behandlungserfolg zusammengefaßt.

Tabelle 4: Gesamt-IgE-Ausgangswerte und Therapieerfolg

Patientengruppe 1: (Abb. 5)

- 1 x Hyposensibilisierung
niedriger Gesamt-IgE-Ausgangswert
- | | |
|-----------------|-------------|
| a) guter Erfolg | 8 Patienten |
| b) ohne Erfolg | 0 Patienten |

Patientengruppe 2: (Abb. 6)

- 1 x Hyposensibilisierung
hoher Gesamt-IgE-Ausgangswert
- | | |
|-----------------|--------------|
| a) guter Erfolg | 4 Patienten |
| b) ohne Erfolg | 10 Patienten |

Patientengruppe 3: (Abb. 7)

- 2 x Hyposensibilisierung
niedriger Gesamt-IgE-Ausgangswert
- | | |
|-----------------|-------------|
| a) guter Erfolg | 5 Patienten |
| b) ohne Erfolg | 1 Patient |

Patientengruppe 4: (Abb. 8)

- 2 x Hyposensibilisierung
hoher Gesamt-IgE-Ausgangswert
- | | |
|-----------------|--------------|
| a) guter Erfolg | 4 Patienten |
| b) ohne Erfolg | 15 Patienten |

Patientengruppe 5: (Abb. 9)

- 3 x Hyposensibilisierung (und mehr)
niedriger Gesamt-IgE-Ausgangswert
- | | |
|-----------------|-------------|
| a) guter Erfolg | 5 Patienten |
| b) ohne Erfolg | 2 Patienten |

Patientengruppe 6: (Abb. 10)

- 3 x Hyposensibilisierung (und mehr)
hoher Gesamt-IgE-Ausgangswert
- | | |
|-----------------|--------------|
| a) guter Erfolg | 4 Patienten |
| b) ohne Erfolg | 13 Patienten |

2.2.4 Graphische Darstellung der Gesamt-IgE-Werte

In den Abbildungen 5 bis 10 sind die prae-, ko- und postsaisonalen Gesamt-IgE-Werte aller 71 Patienten aus Tabelle 4 graphisch dargestellt, außerdem das Δ Gesamt-IgE relativ und das Δ Gesamt-IgE absolut.

Zur Errechnung des Δ Gesamt-IgE konnten nur 60 Patienten herangezogen werden, da bei 7 Patienten nur prae- und kosaisonale Werte, bei 4 Patienten nur ko- und postsaisonale Werte bestimmt werden konnten.

In unseren Graphiken haben wir die Gesamt-IgE-Werte bis 300 U/ml, die prozentualen IgE-Änderungen (Δ Gesamt-IgE relativ) bis 300 % und die absoluten IgE-Änderungen (Δ Gesamt-IgE absolut) bei IgE-Zunahmen bis 200 U/ml, bei IgE-Abnahmen bis 50 U/ml dargestellt.

Tabelle 4: Abb. 5

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert niedrig,
guter Erfolg

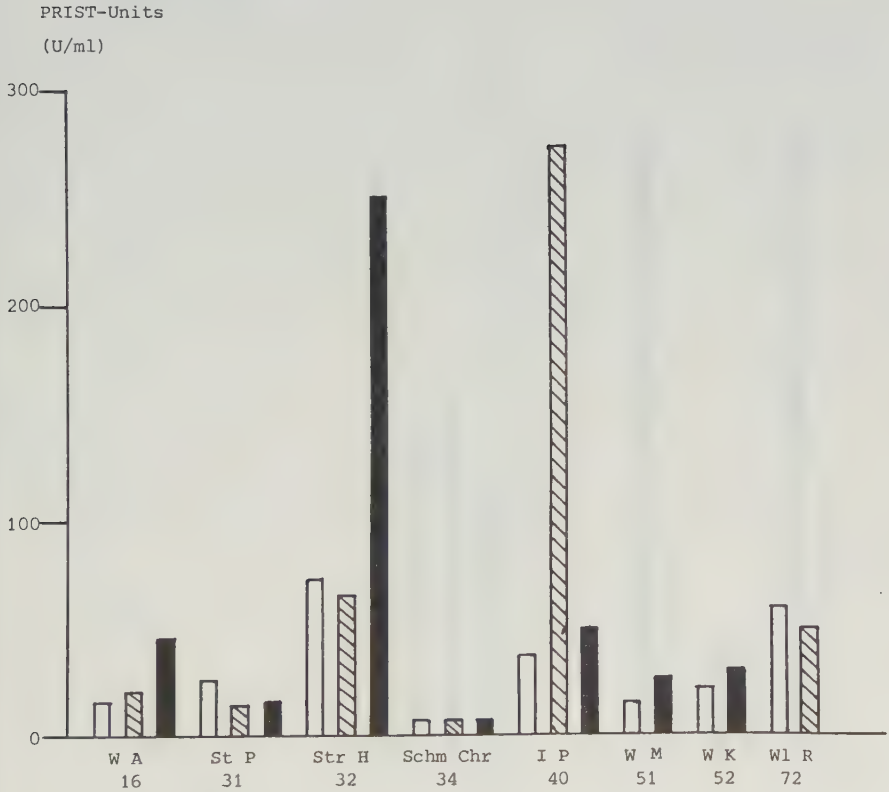


Tabelle 4: zu Abb. 5

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert niedrig,
guter Erfolg

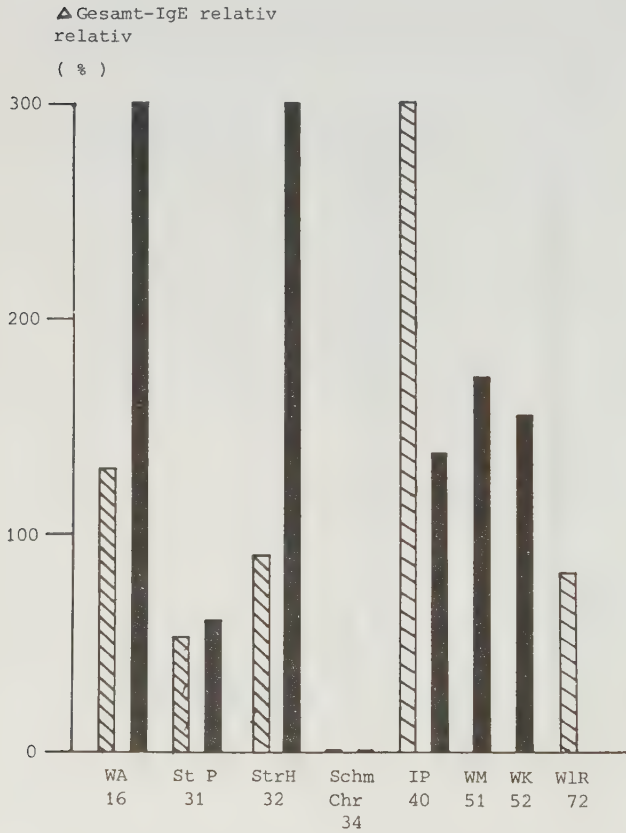


Tabelle 4: zu Abb. 5

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert niedrig,
guter Erfolg

Δ Gesamt-IgE absolut

PRIST-Units
(U/ml)

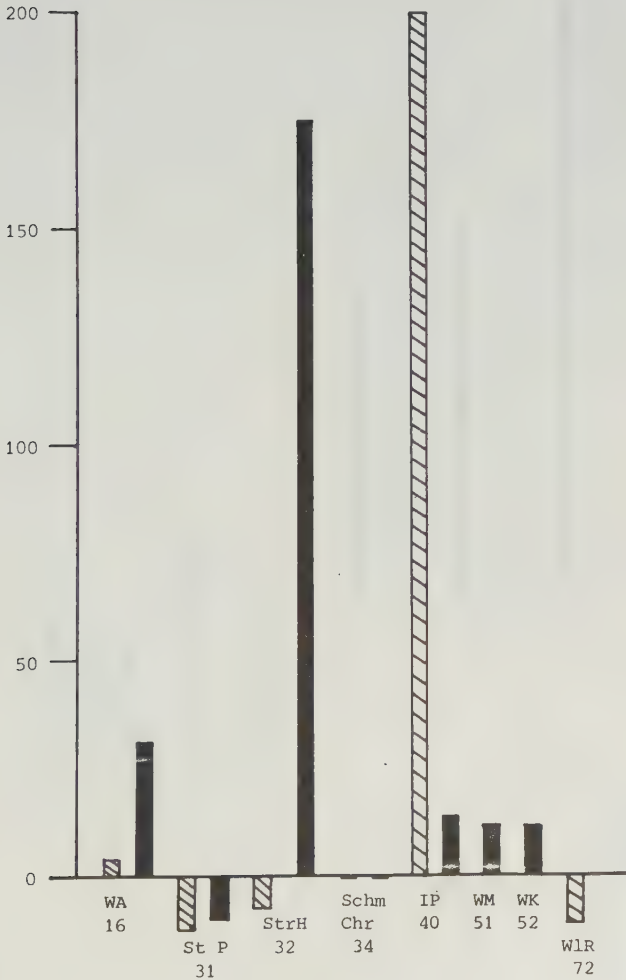


Tabelle 4: Abb. 6

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
guter Erfolg

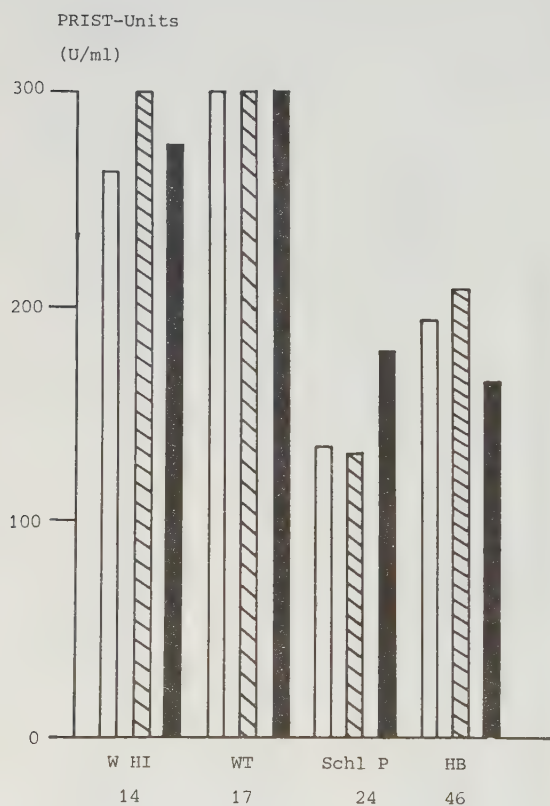


Tabelle 4: zu Abb. 6

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
guter Erfolg

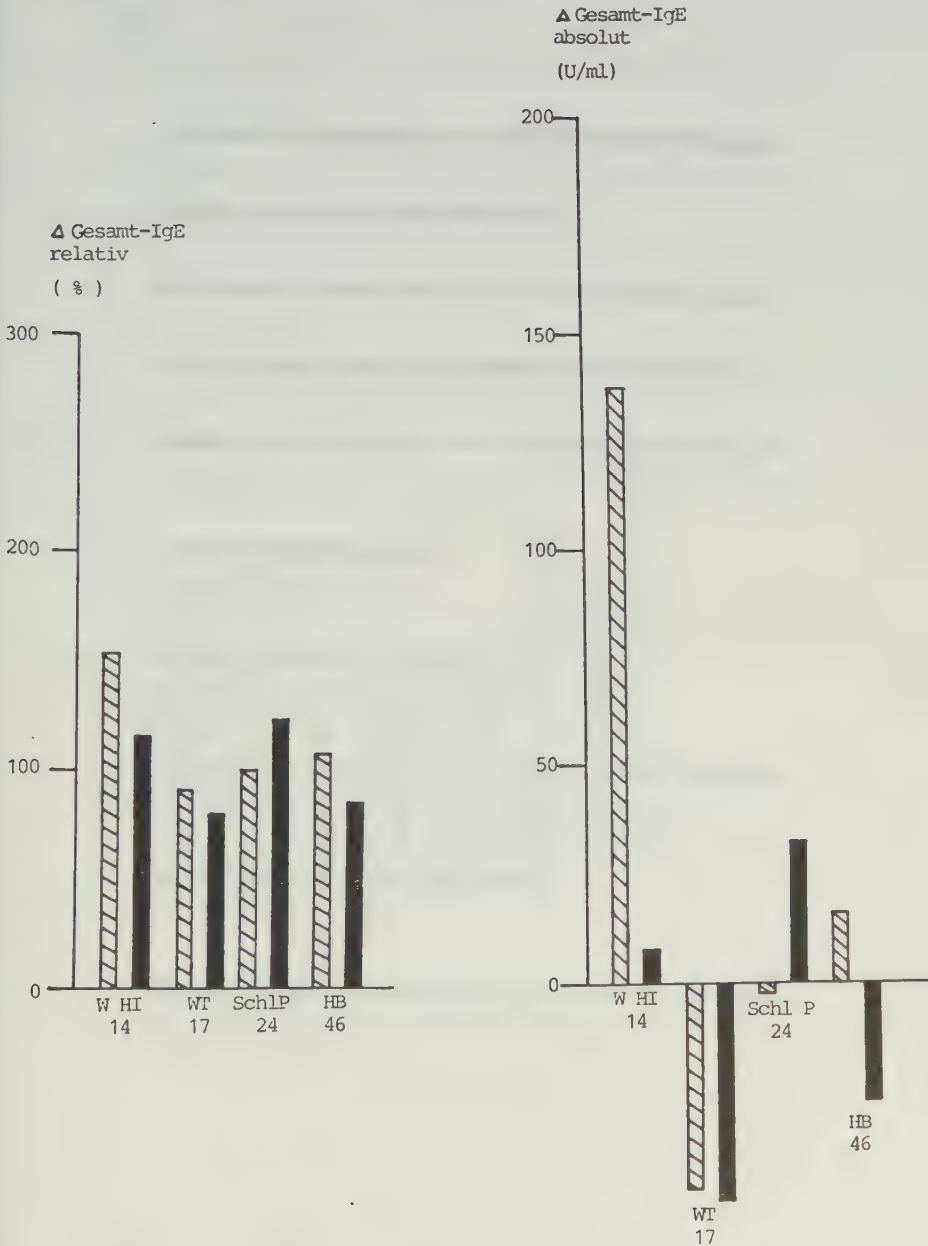


Tabelle 4: zu Abb. 6

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch, ohne Erfolg

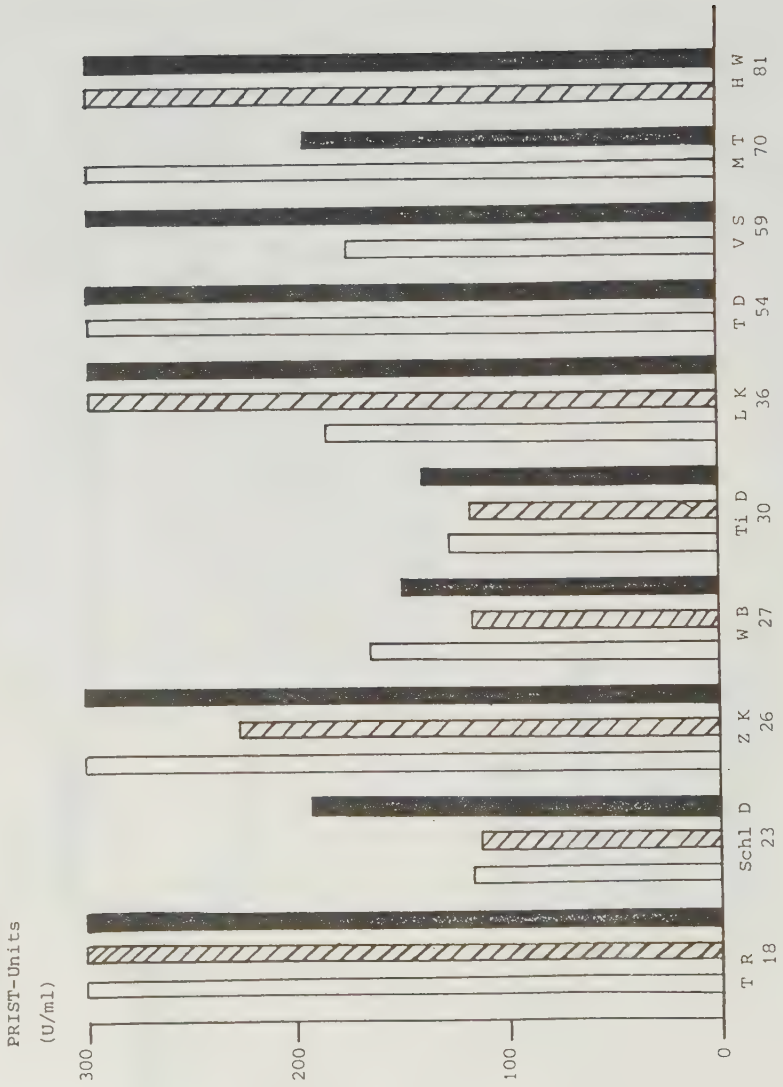


Tabelle 4: zu Abb. 6

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
ohne Erfolg

Δ Gesamt-IgE relativ

(%)

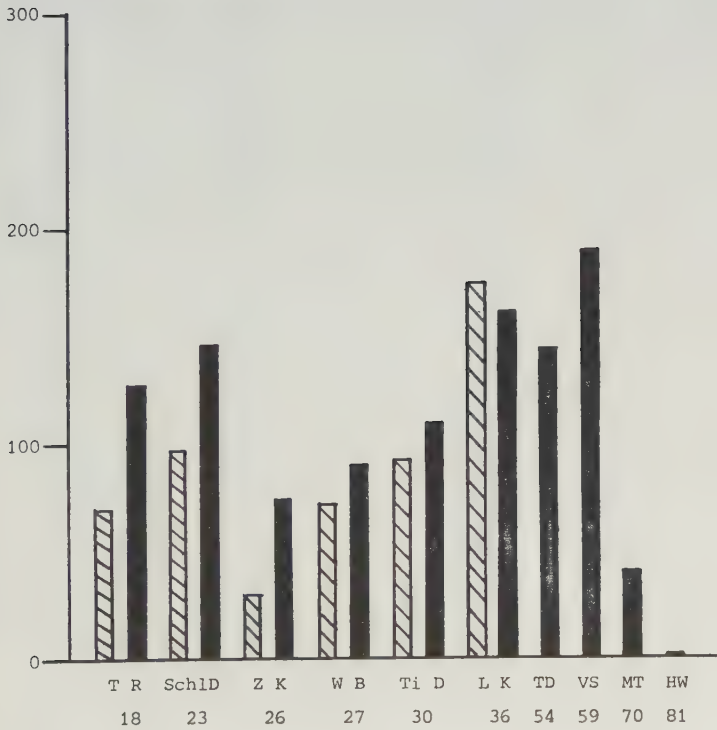


Tabelle 4: Abb. 7

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert niedrig,
guter Erfolg

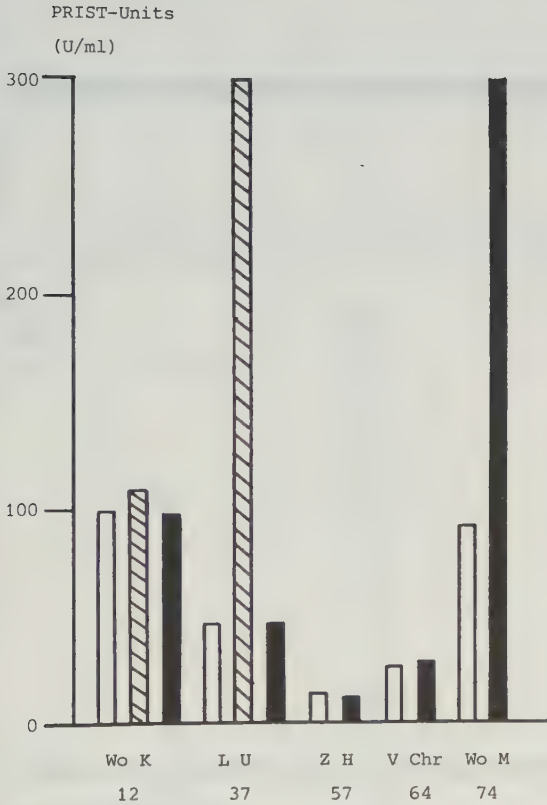


Tabelle 4: zu Abb. 7

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-
Ausgangswert niedrig, guter Erfolg

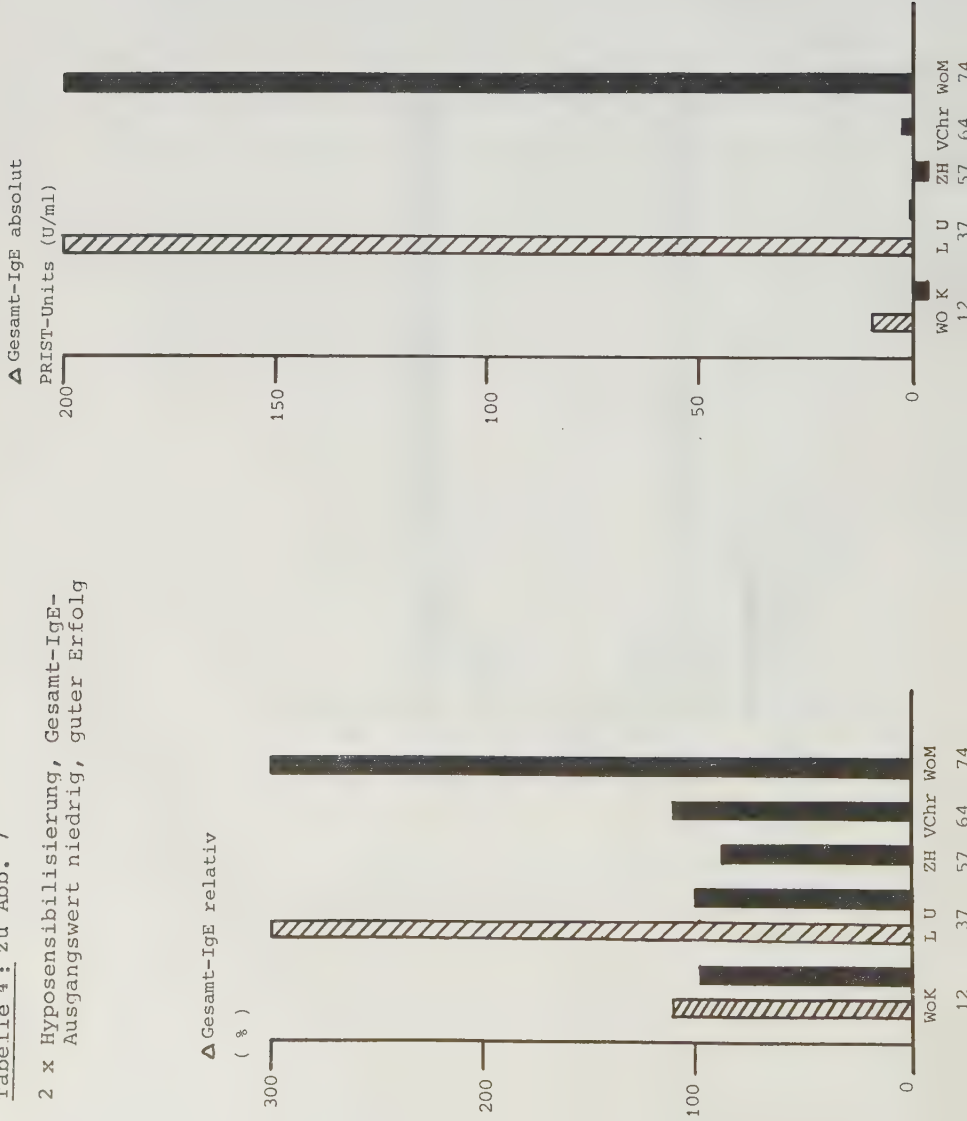


Tabelle 4: zu Abb. 7

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert niedrig,
ohne Erfolg

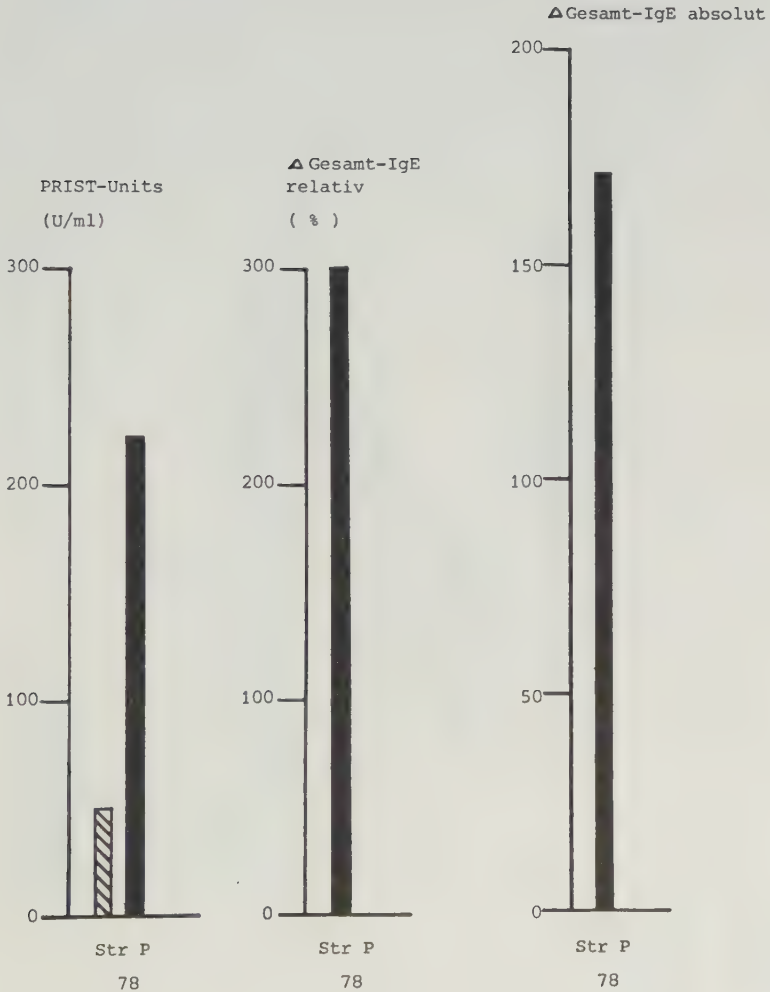


Tabelle 4: Abb. 8

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
guter Erfolg

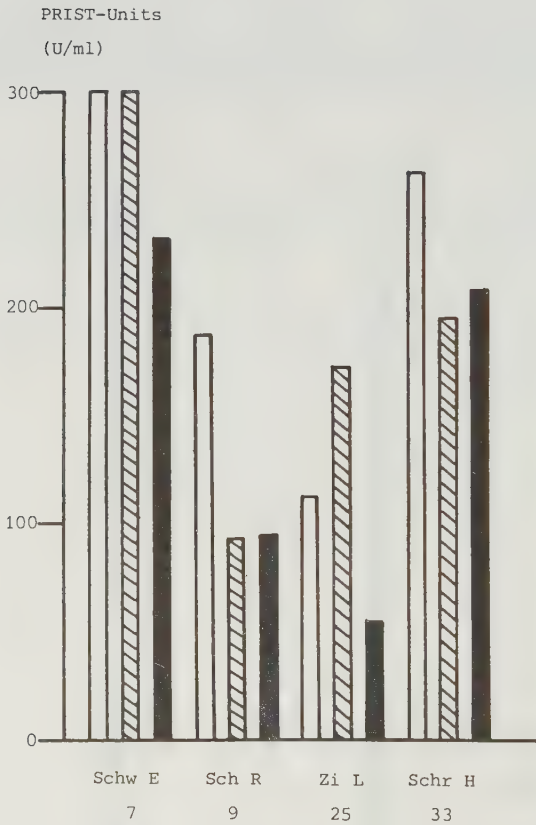


Tabelle 4: zu Abb. 8

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
guter Erfolg

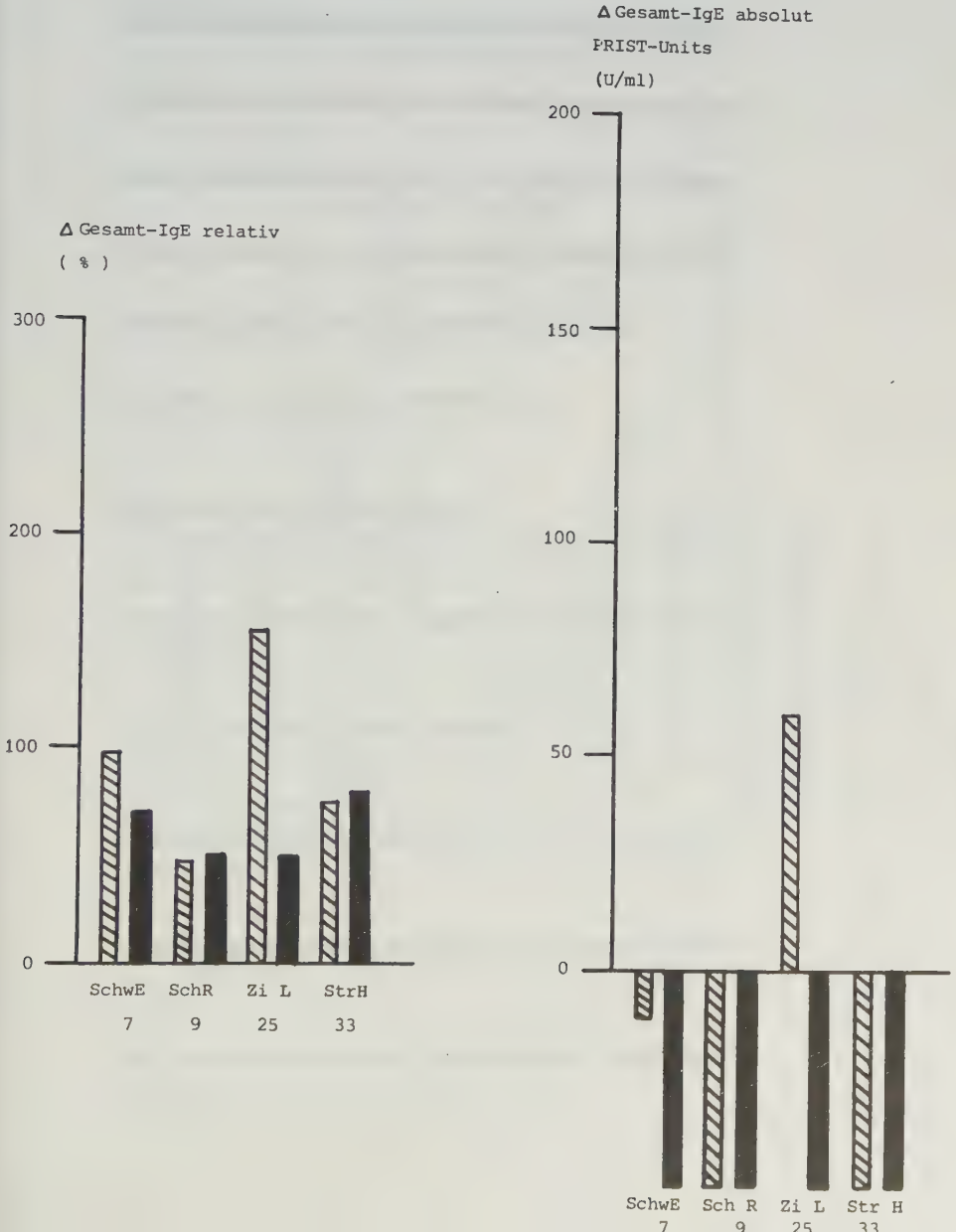


Tabelle 4: zu Abb. 8

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
ohne Erfolg

PRIST-Units (U/ml)

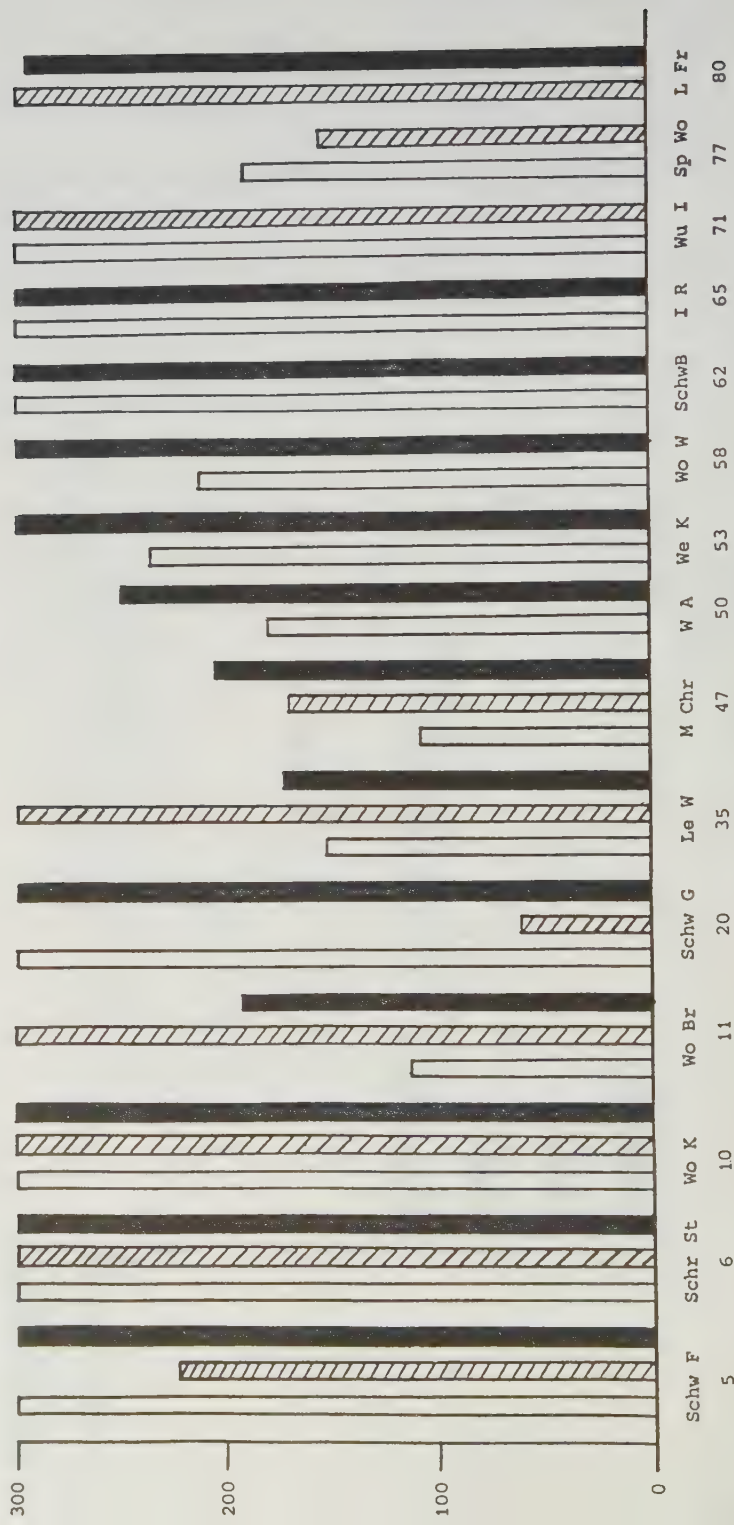


Tabelle 4: zu Abb. 8

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
ohne Erfolg

▲ Gesamt-IgE relativ

(%)

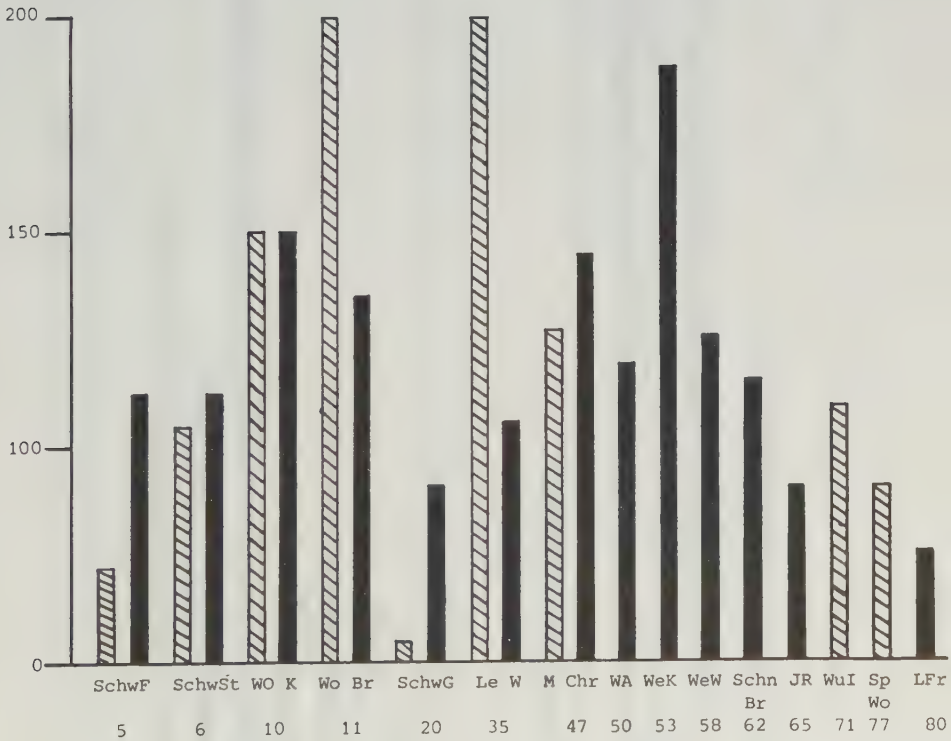


Tabelle 4: zu Abb. 8

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
ohne Erfolg

Δ Gesamt-IgE absolut

PRIST-Units
(U/ml)

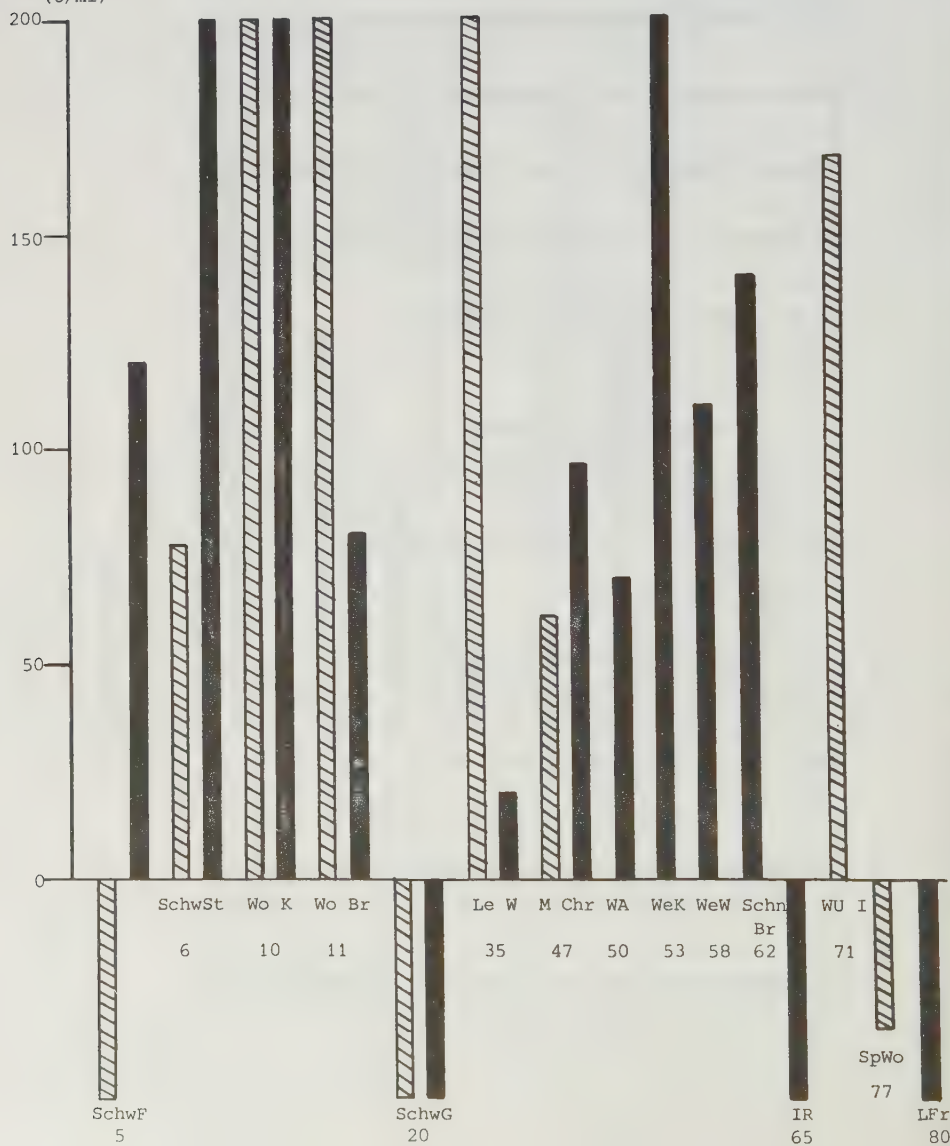


Tabelle 4: Abb. 9

3 x Hyposensibilisierung (und mehr), Gesamt-IgE-Ausgangswert
niedrig, guter Erfolg

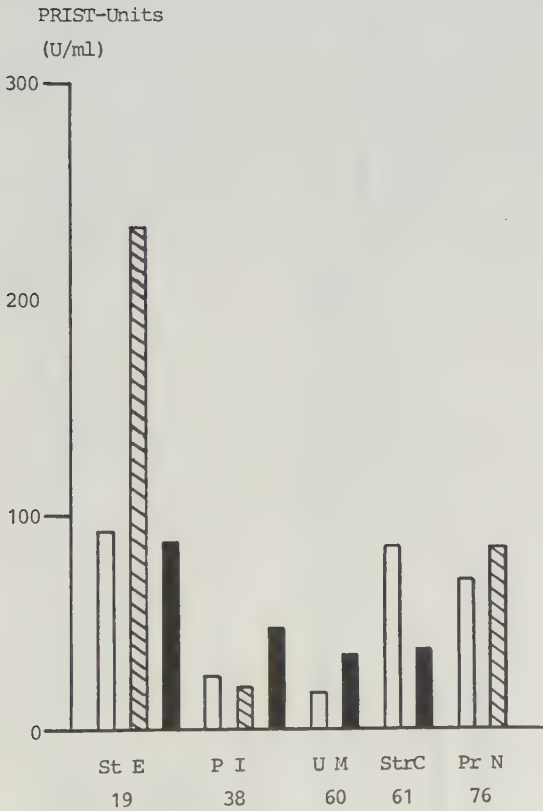


Tabelle 4: zu Abb. 9

3 x Hyposensibilisierung (und mehr), Gesamt-IgE-Ausgangswert
niedrig, guter Erfolg

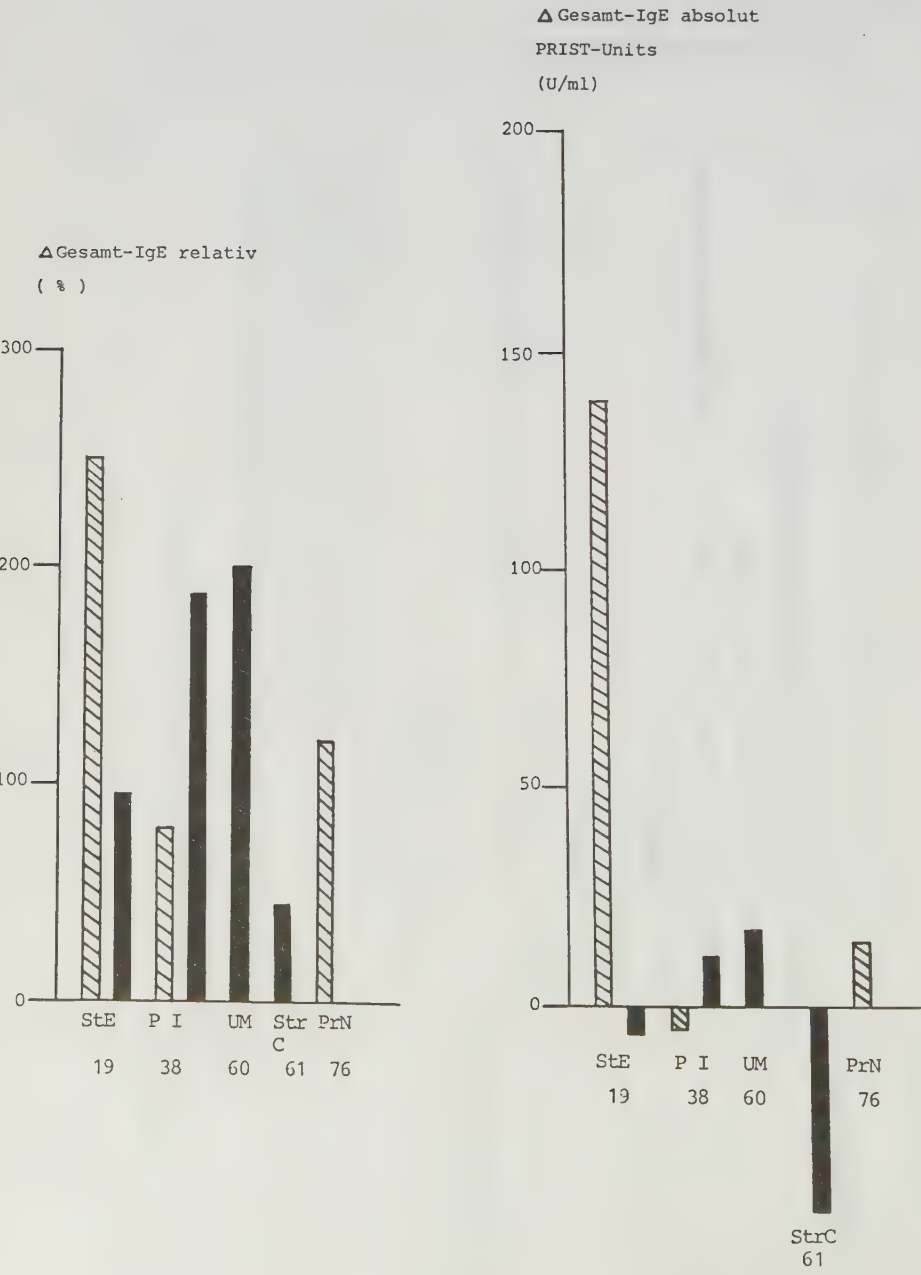


Tabelle 4: zu Abb. 9

3 x Hyposensibilisierung (und mehr), Gesamt-IgE-Ausgangswert
niedrig, ohne Erfolg

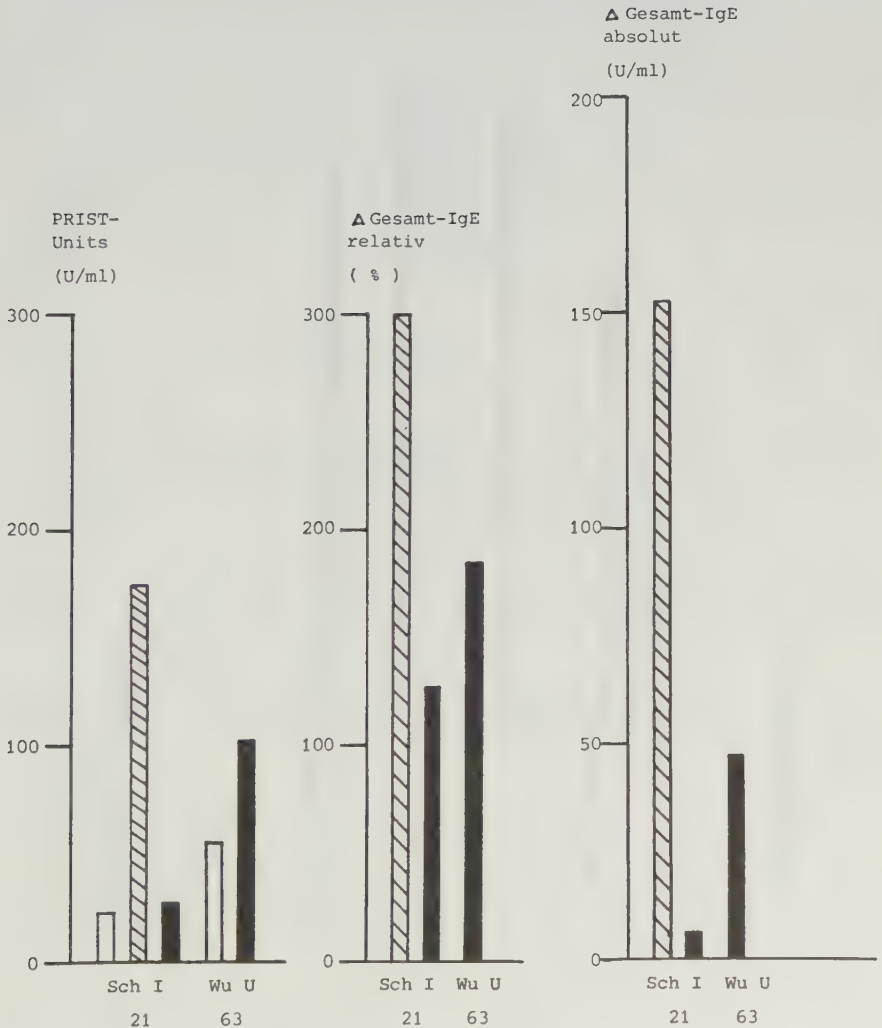


Tabelle 4: Abb. 10

3 x Hyposensibilisierung und mehr, Gesamt-IgE-
Ausgangswert hoch, guter Erfolg

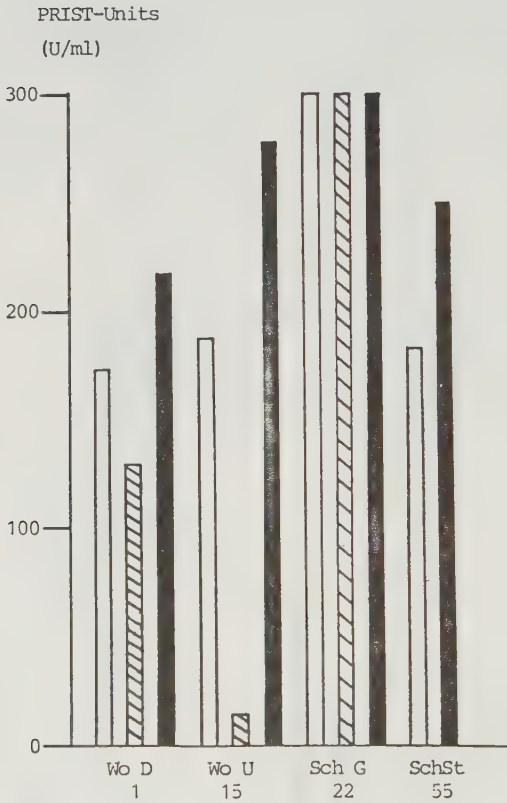


Tabelle 4: zu Abb. 10

3 x Hyposensibilisierung und mehr, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch, guter Erfolg

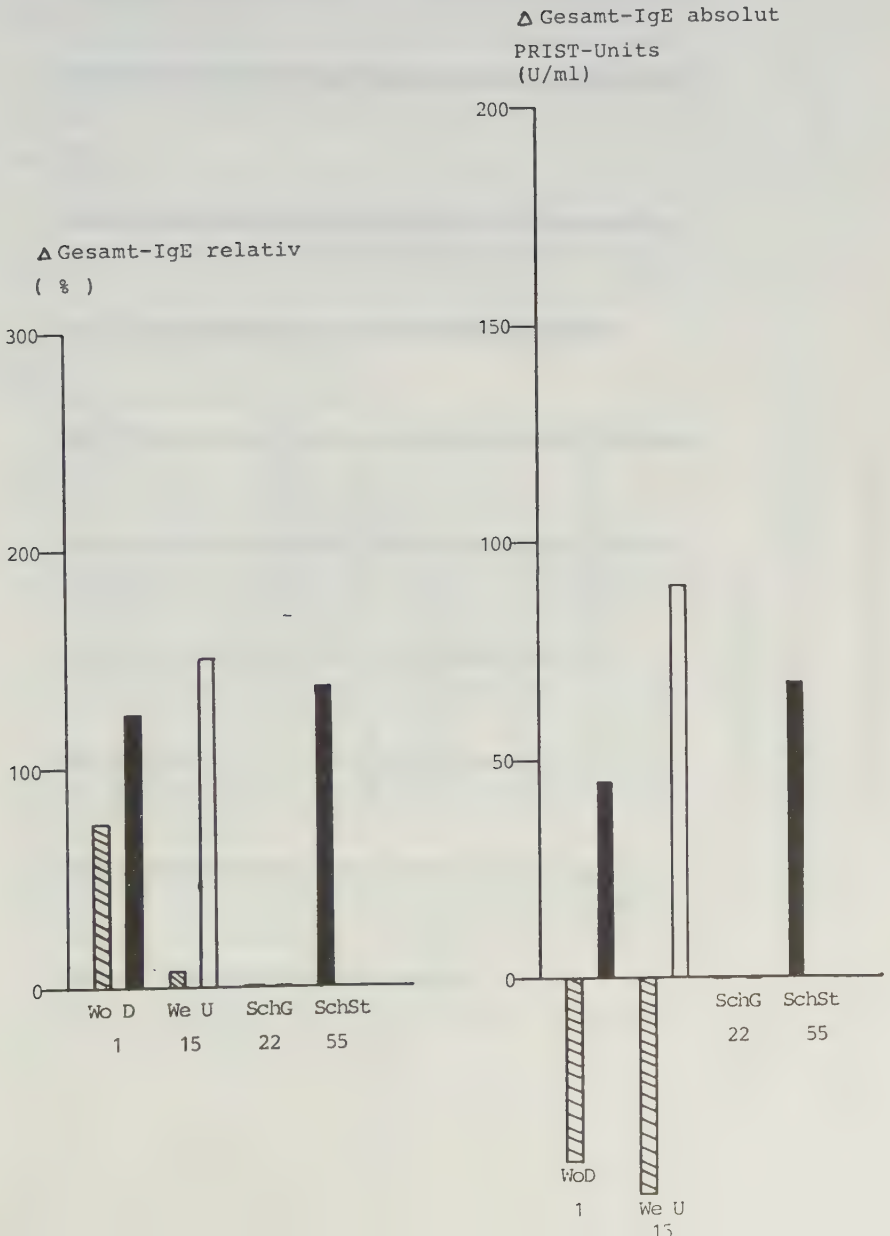


Tabelle 4: zu Abb. 10

3 x Hyposensibilisierung (und mehr), Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch, ohne Erfolg

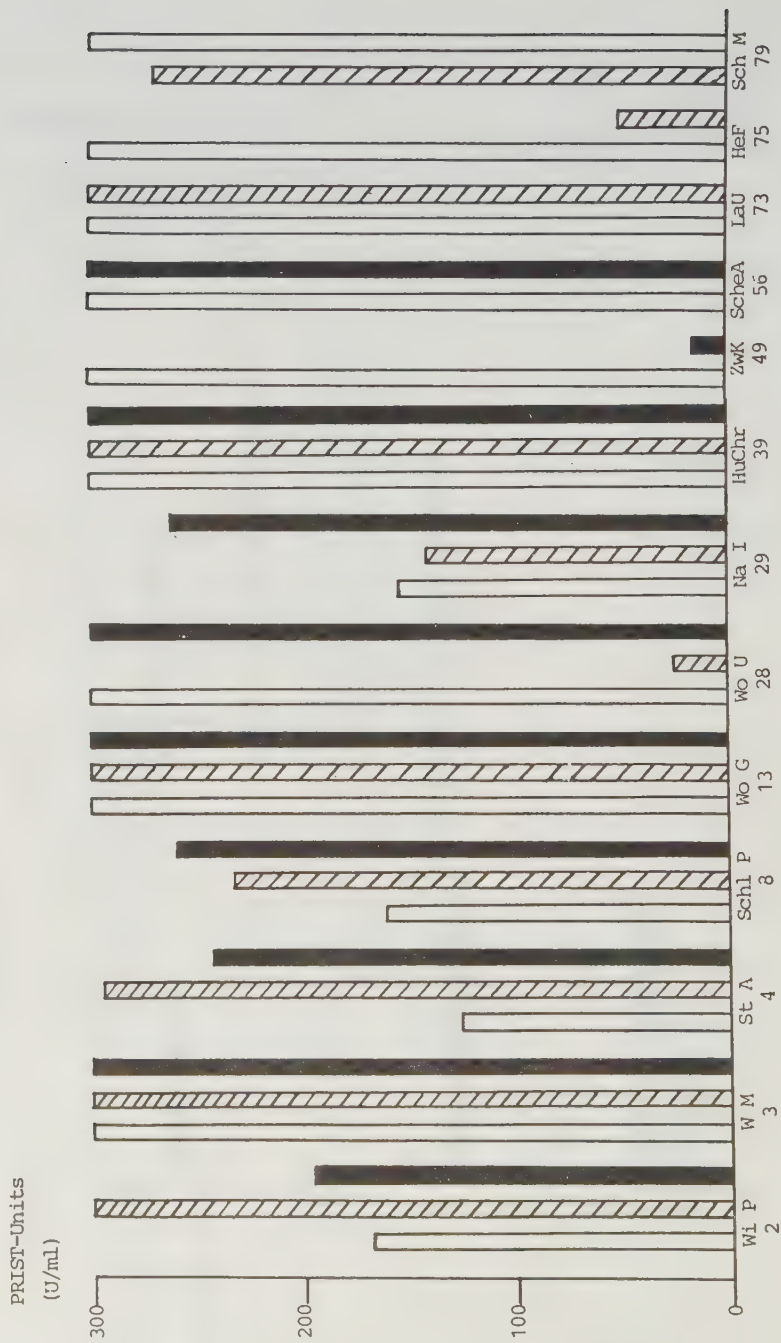


Tabelle 4: zu Abb. 10

3 x Hyposensibilisierung (und mehr), Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch, ohne Erfolg

▲ Gesamt-IgE relativ
(%)

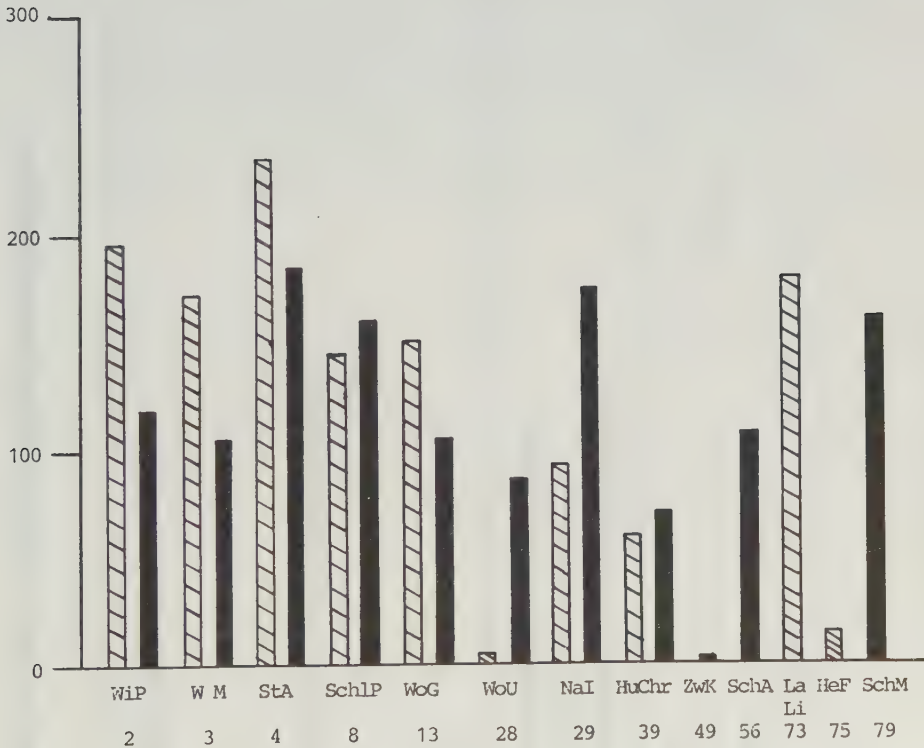


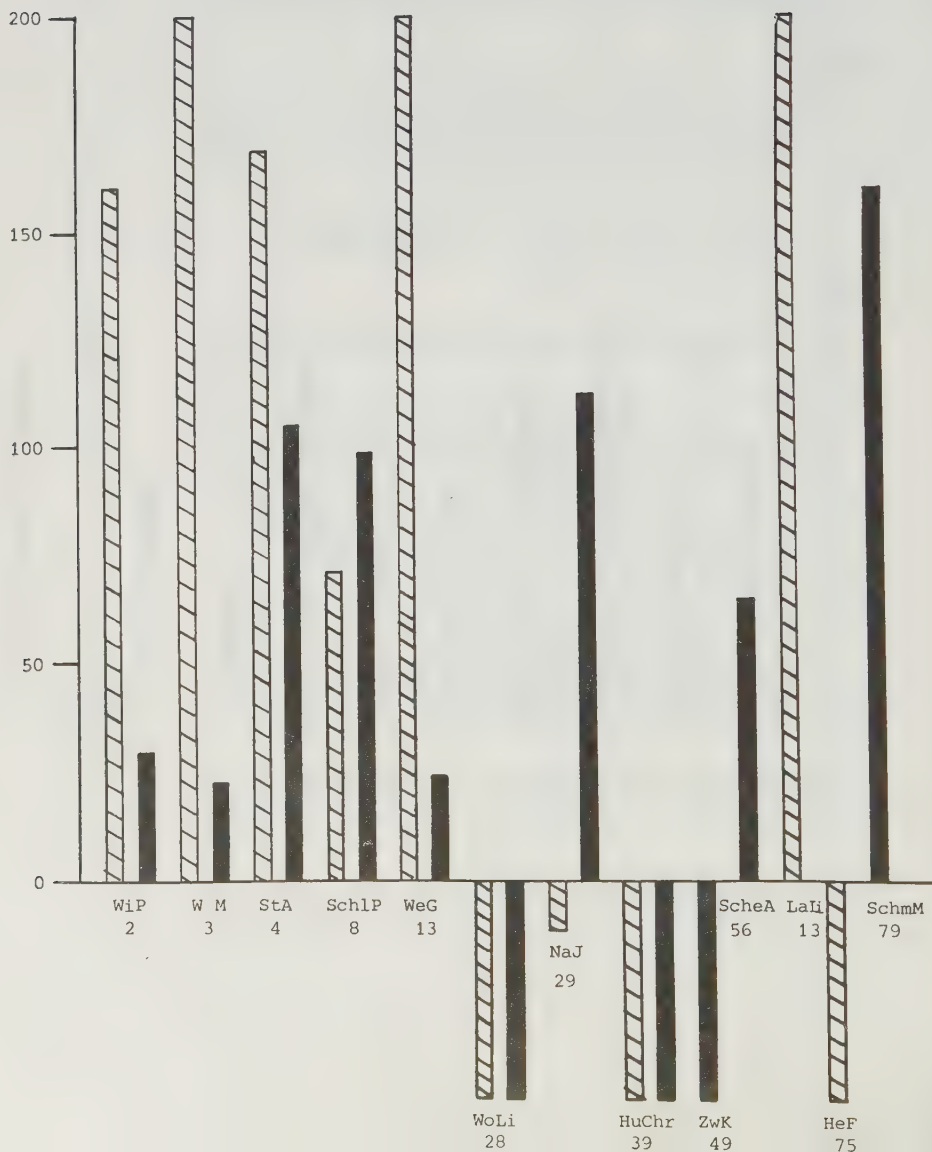
Tabelle 4: zu Abb. 10

3 x Hyposensibilisierung (und mehr), Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch, ohne Erfolg

Δ Gesamt-IgE absolut

PRIST-Units

(U/ml)



2.2.5 Gegenüberstellung von Gesamt-IgE, klinischer Symptomatik und Behandlungserfolg

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen IgE-Ausgangswert und subjektivem Behandlungserfolg ermöglichte die Betrachtung von 67 Patienten, da bei dieser Fragestellung kein Δ IgE errechnet werden mußte.

Zur Diskussion stand zunächst die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Gesamt-IgE-Ausgangswertes und dem subjektiven Behandlungserfolg zu sehen ist.

Die Daten sind der Tabelle 4 entnommen.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Gesamt-IgE-Ausgangswert und subjektivem Behandlungserfolg

Ge- subjektiver samt- Behand- IgE-Aus- lung- gangswert erfolg	gut	ohne	Σ
niedrig	18 (90 %)	2 (10 %)	20
hoch	12 (26 %)	35 (74 %)	47
Σ	29	38	67

Bei der Patientengruppe mit niedrigem Gesamt-IgE-Ausgangswert zeigte sich bei 90 % der Patienten ein guter, bei 10 % kein Behandlungserfolg. Bei der Gruppe mit hohem Gesamt-IgE-Ausgangswert stellten wir nur in 26 % der Fälle einen guten Behandlungserfolg fest. Dagegen waren 74 % der Patienten ohne Behandlungserfolg. Die vorliegende Kontingenztafel wurde mit dem χ^2 -Vierfeldertest auf stochastische Zusammenhänge der beiden Merkmale geprüft. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$).

Tabelle 6 zeigt die Gegenüberstellung der Anzahl der Hyposensibilisierungen mit dem Gesamt-IgE-Ausgangswert. Die Daten sind wiederum der Tabelle 4 entnommen.

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen Anzahl der Hyposensibilisierung und Gesamt-IgE-Ausgangswert

Hypo- sens. Anzahl	Gesamt-IgE- Ausgangs- Wert	niedrig	hoch	Σ
1 x		(38 %) 8	(62 %) 13	21
2 x		(22 %) 5	(78 %) 18	23
3 x und mehr		(30 %) 7	(70 %) 16	23
Σ		20	47	67

In allen drei Gruppen überwiegen die Patienten mit hohem Gesamt-IgE-Ausgangswert, wobei die Patientengruppe mit zweimaliger Hyposensibilisierung mit 78 % den höchsten Anteil aufweist. In der Gruppe mit drei- und mehrmaliger Hyposensibilisierung überwiegt die Anzahl der Patienten mit hohem Gesamt-IgE-Ausgangswert ebenfalls deutlich. Den niedrigsten Anteil finden wir in der Gruppe mit einmaliger Hyposensibilisierung. Ein statistisch signifikanter Unterschied läßt sich jedoch nicht nachweisen.

In Tabelle 7 stellen wir Hyposensibilisierungshäufigkeit und subjektiven Behandlungserfolg gegenüber.

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Hyposensibilisierungshäufigkeit und subjektivem Behandlungserfolg

Hypo- sensib. Häufigkeit	subjektiver Behandl. Erfolg	gut	ohne	Σ
1 x		12 (55 %)	10 (45 %)	22
2 x		9 (36 %)	16 (64 %)	25
3 x und mehr		9 (38 %)	15 (62 %)	24
Σ		30	41	71

Bei der Gruppe mit einmaliger Hyposensibilisierung überwiegt der Anteil der Patienten mit gutem Behandlungserfolg, der Unterschied von 10 % ist jedoch nicht gravierend. In den Gruppen mit zwei- bzw. drei- und mehrmaliger Hyposensibilisierung ist dagegen die Anzahl der Patienten ohne Behandlungserfolg höher, wobei sich dieser Anteil in beiden Gruppen mit 64 % bzw. 62 % kaum unterscheidet. Beim χ^2 -Kontingenztest zeigten sich auf dem Signifikanzniveau von 5 % keine Abhängigkeiten.

Bei der Betrachtung der Verlaufskurven der Gesamt-IgE-Werte der einzelnen Patienten interessierte uns vor allem die prozentuale Gesamt-IgE-Änderung bezogen auf den Gesamt-IgE-Ausgangswert. Wir bezeichnen diese prozentuale Gesamt-IgE-Änderung als relative Gesamt-IgE-Änderung (Δ Gesamt IgE relativ, Tabelle 8 und 10).

Da die praesaisonalen Gesamt-IgE-Werte stark streuen - ein Zuwachs von 65 PRIST-Units bedeutet bei einem Gesamt-IgE-Ausgangswert von 935 U/ml eine relative Gesamt-IgE-Änderung von 7 %, eine annähernd gleiche Gesamt-IgE-Änderung von 70 PRIST-Units bei einem Gesamt-IgE-Ausgangswert von 180 U/ml eine relative Gesamt-IgE-Änderung von 39 % - mit den entsprechenden Endwerten von 107 % bzw. 139 % - benutzten wir zur Untersuchung der Frage, ob zwischen prae- und postsaisonalen Gesamt-IgE-Änderung ein Zusammenhang besteht, außerdem die absolute Differenz zwischen diesen beiden Werten. Diesen Wert bezeichnen wir als absolute Gesamt-IgE-Änderung (Δ Gesamt-IgE absolut, Tabelle 9 und 11).

Die beiden oben definierten Patientengruppen mit gutem Behandlungserfolg und ohne Behandlungserfolg differenzieren wir nach dem arithmetischen Mittel der relativen bzw. absoluten Gesamt-IgE-Änderungen.

Die Tabellen 8 und 9 zeigen die Gegenüberstellung der Anzahl der Hyposensibilisierungen und der relativen bzw. absoluten Gesamt-IgE-Änderungen.

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Hyposensibilisierungen und der relativen Gesamt-IgE-Änderung

An- zahl Hypo- sensib.	Gesamt- IgE re- lativ	≤ 50	> 50	Σ
1 x		14 (70 %)	6 (30 %)	20
2 x		15 (75 %)	5 (25 %)	20
3 x und mehr		14 (70 %)	6 (30 %)	20
Σ		43	17	60

Die Anzahl der Patienten mit einer relativen Gesamt-IgE-Änderung ≤ 50 bzw. > 50 ($50 \% = \bar{x}_A$) ist in allen drei Gruppen nahezu identisch. Ein statistisch signifikanter Unterschied ist nicht feststellbar.

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Hypo-sensibilisierungen und der absoluten Gesamt-IgE-Änderung

An- Gesamt- zahl IgE re- Hypo- lativ sensib.	≤ 91	> 91	Σ
1 x	15 (75 %)	5 (25 %)	20
2 x	14 (70 %)	6 (30 %)	20
3 x und mehr	17 (85 %)	3 (15 %)	20
Σ	46	14	60

In allen drei Gruppen überwiegt der Anteil der Patienten, deren absolute GEsamt-IgE-Änderung ≤ 91 U/ml ist ($91 \text{ U/ml} = \bar{x}_A$).

Bei der Patientengruppe mit drei- und mehrmaliger Hypo-sensibilisierung beträgt dieser Anteil 85 %. Die beiden anderen Gruppen weisen mit 70 % bzw. 75 % einen niedrigeren Anteil auf. Die Unterschiede sind jedoch mit statistischen Methoden nicht nachweisbar.

In den Tabellen 10 und 11 untersuchten wir den Zusammenhang zwischen relativer bzw. absoluter Gesamt-IgE-Änderung und subjektivem Behandlungserfolg.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen subjektivem Behandlungserfolg und relativer Gesamt-IgE-Änderung

sub- jekti- ver Be- handlungs- erfolg	Gesamt- IgE re- lativ	gut	ohne	Σ
≤ 50		21 (49 %)	22 (51 %)	43
> 50		6 (35 %)	11 (65 %)	17
Σ		27	33	60

Wir beobachteten bei den Patienten mit einer Gesamt-IgE-Änderung von ≤ 50 ($50 \% = \bar{x}_A$) einen fast gleich hohen Anteil von Patienten mit gutem Erfolg und ohne Erfolg. Bei der Gruppe mit einer Gesamt-IgE-Änderung > 50 liegt der Anteil der Patienten ohne Behandlungserfolg mit 65 % über der Gruppe mit gutem Behandlungserfolg. Dieser Unterschied fällt mit dem χ^2 -Vierfeldertest jedoch nicht in den Signifikanzbereich.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen subjektivem Behandlungserfolg und absoluter Gesamt-IgE-Änderung

sub- jektivi- ver Beh- handlungs- erfolg	Gesamt- IgE ab- solut	gut	ohne	Σ
≤ 91		26 (57 %)	20 (43 %)	46
> 91		1 (7 %)	13 (93 %)	14
Σ		27	33	60

Der Anteil der Patienten mit niedrigem absolutem IgE-Zuwachs von $\leq \bar{x}_A$ und erfolgloser Hyposensibilisierungsbehandlung beträgt 43 %, während bei 57 % der Patienten ein guter Behandlungserfolg zu verzeichnen ist. In der Gruppe mit hohem Gesamt-IgE-Zuwachs von $> \bar{x}_A$ liegt der Anteil der Patienten ohne Behandlungserfolg bei 93 %, während nur bei einem Patienten ein guter Behandlungserfolg zu beobachten war.

Im exakten Fischartest ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (Irrtumswahrscheinlichkeit $< 0,01$).

2.2.6 Falldarstellungen

Die folgenden Graphiken zeigen aus jeder der sechs Gruppen einen Krankheitsverlauf mit der Darstellung des Gesamt-IgE-Verlaufs.

1_x_Hyposensibilisierung

niedriger Gesamt-IgE-Ausgangswert - guter Erfolg

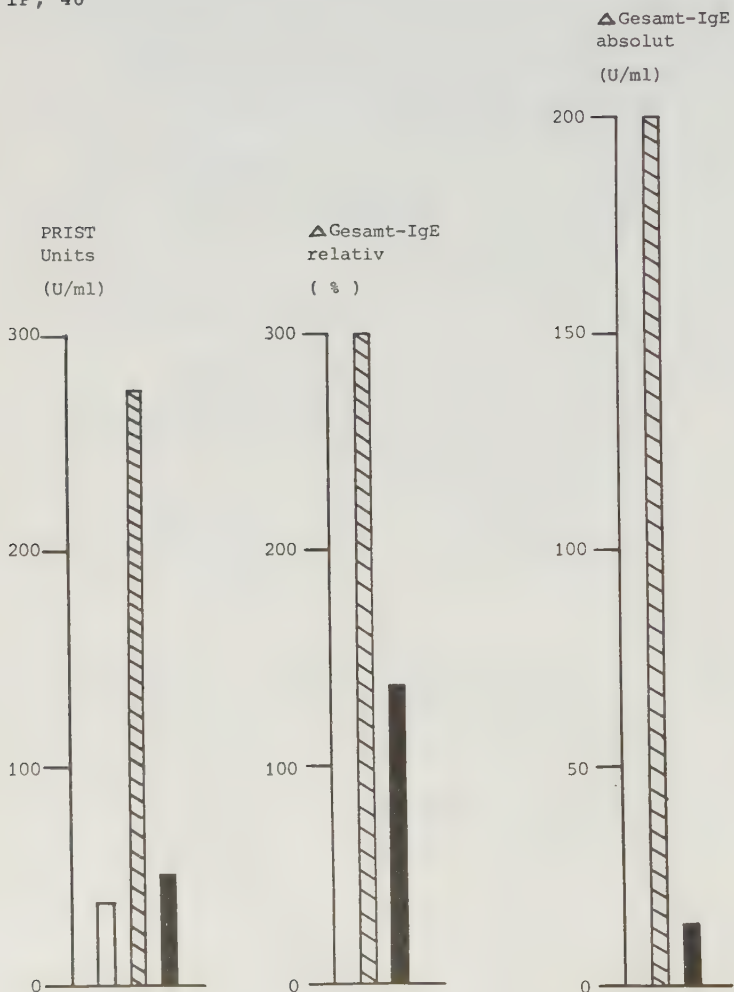
JP, 40 J., seit 3 Jahren Pollinosis, fam. allergische Diathese, pos. PRICK-Test für Graspollen, Baum- und Sträucherpollen, Roggen- und Weizenblütenpollen, starke Konjunktivitis, mittelgradige Rhinitis, vereinzelt geringgradige asthmoide Beschwerden, in der Hauptbeschwerdezeit April - Juli fast tägliche Applikation verschiedenster Antihistaminika, 1978 eine Depothyposensibilisierung, danach nur noch mittelgradige Konjunktivitis, geringgradige Rhinitis, kaum noch asthmatische Beschwerden, Patient benötigt nur noch "ab und zu" Antihistaminika, er bezeichnet den Erfolg der Hyposensibilisierungsbehandlung als "gut".

Trotz unserer Empfehlung verzichtet der Patient im Serologiejahr 1979 auf die Fortführung der Hyposensibilisierungsbehandlung, keine Verschlechterung der Symptomatik im Jahre 1979.

Abb. 11:

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert niedrig,
guter Erfolg

IP, 40



1 x Hyposensibilisierung

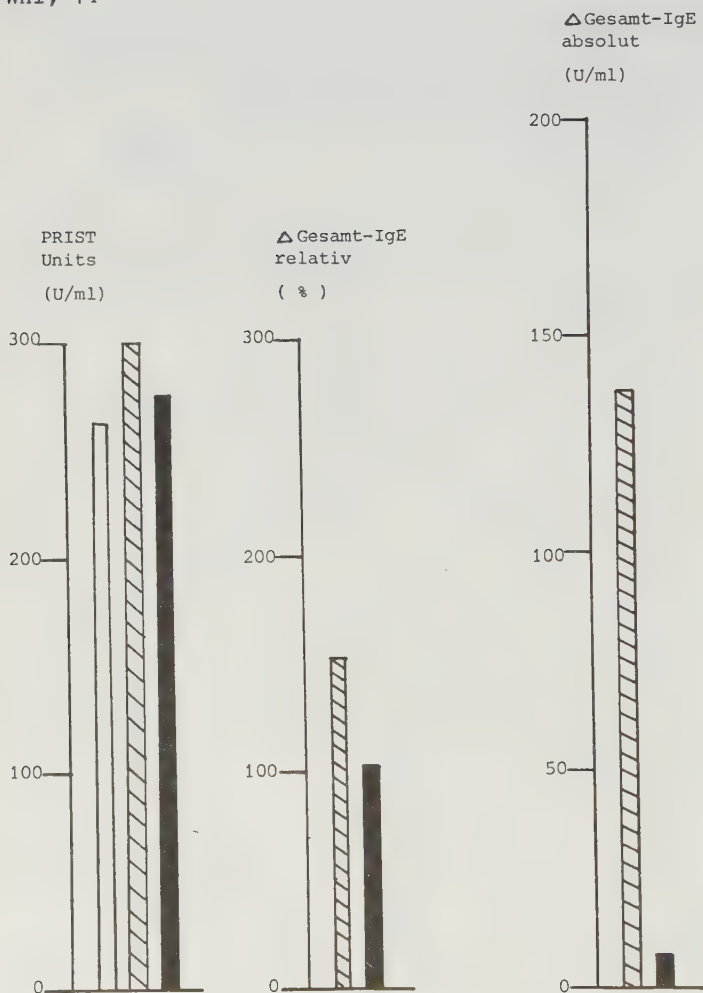
hoher Gesamt-IgE-Ausgangswert - guter Erfolg

WHI, seit 6 Jahren Pollinosis, keine fam. allergische Diathese, pos. PRICK-Test für Graspollen, Kräuterpollen, Roggen- und Weizenblütenpollen, starke Konjunktivitis, starke Rhinitis, keine asthmatischen Beschwerden, Hauptbeschwerdezeit Mai - August, Patient benötigte jährlich eine bis zwei Depot-Kortikoid-Injektionen und nahm mit deren nachlassender Wirkung häufig bis täglich Antihistaminika-Tabletten, 1978 Semidepothyposensibilisierung, danach nur noch mittelgradige Konjunktivitis, schwache Rhinitis, Patient benötigte keine Zusatzmedikation mehr, war mit dem Erfolg der Hyposensibilisierungsbehandlung "sehr zufrieden", entgegen unserer Empfehlung Verzicht auf Fortführung der Hyposensibilisierungen, offenbar unter dem Eindruck der raschen Besserung der Beschwerden. Im Serologiejahr 1979 wieder geringe Zunahme der Beschwerden mit gelegentlicher Einnahme von Antihistaminika-Tabletten; Depot-Kortikoid war nicht erforderlich.

Abb. 12:

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
guter Erfolg

WHI, 14



1 x Hyposensibilisierung

hoher Gesamt-IgE-Ausgangswert - ohne Erfolg

TR, seit 5 Jahren Pollinosis, keine familiäre allergische Diathese, positiver PRICK-Test für Graspollen, Baumpollen, Kräuterpollen, Weizen- und Roggenpollen,

Beschwerden seit Manifestation der Erkrankung mit zunehmender Intensität, vor 3 Jahren erstmals asthmatische Beschwerden, starke Konjunktivitis, starke Rhinitis, starke asthmatische Beschwerden, manchmal anfallsartig, Hauptbeschwerdezeit Mai bis August,

Patient erhielt jedes Jahr ein Kortikoid-Depot und bei Bedarf häufig Antihistaminika, bei asthmatischen Beschwerden manchmal Cortison-Spray erforderlich,

1978 Semidepot-Hyposensibilisierung

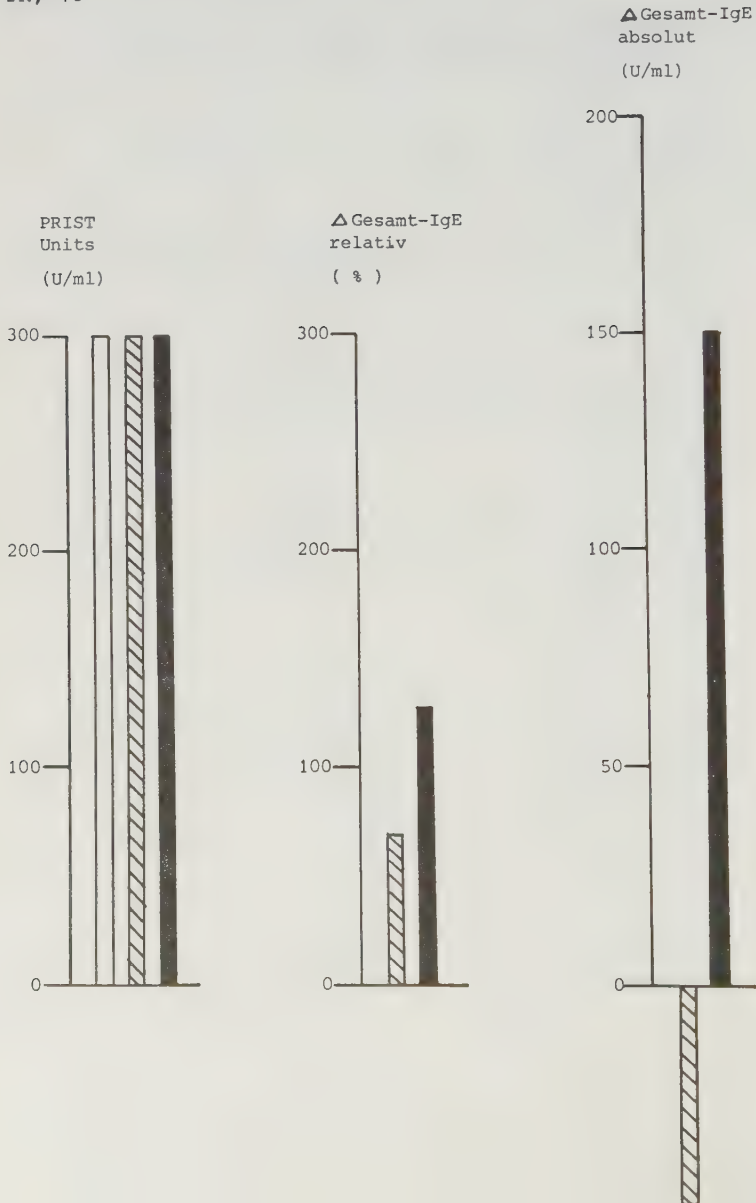
Beschwerden im Hyposensibilisierungsjahr unverändert stark, Zusatzmedikation wie vor der Hyposensibilisierung.

Im Serologiejahr 1979 Befinden wieder schlecht, keine Fortführung der Hyposensibilisierung, Patient wußte angeblich nichts von der Notwendigkeit einer u. U. mehrjährigen Hyposensibilisierungsbehandlung.

Abb. 13:

1 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
ohne Erfolg

TR, 18



2_x_Hyposensibilisierung

niedriger Gesamt-IgE-Wert - guter Erfolg

WK, seit ca. 12 - 13 Jahren Pollinose, keine fam. allergische Diathese, pos. PRICK-Test für Graspollen, Kräuterpollen, Weizen- und Roggenpollen, Beschwerdedauer Mitte April bis Juli, Intensität der Beschwerden mit den Jahren zunehmend, starke Konjunktivitis, starke Rhinitis, seit 1975 mit asthmatischer Komponente; mit jährlich einem Depot-Kortikoid war der Patient fast während der gesamten Hauptexpositionszeit beschwerdefrei, bei asthmatischen Beschwerden Anwendung von Cortisonspray,
1977 wäßrige Hyposensibilisierung
1978 Semidepot-Hyposensibilisierung

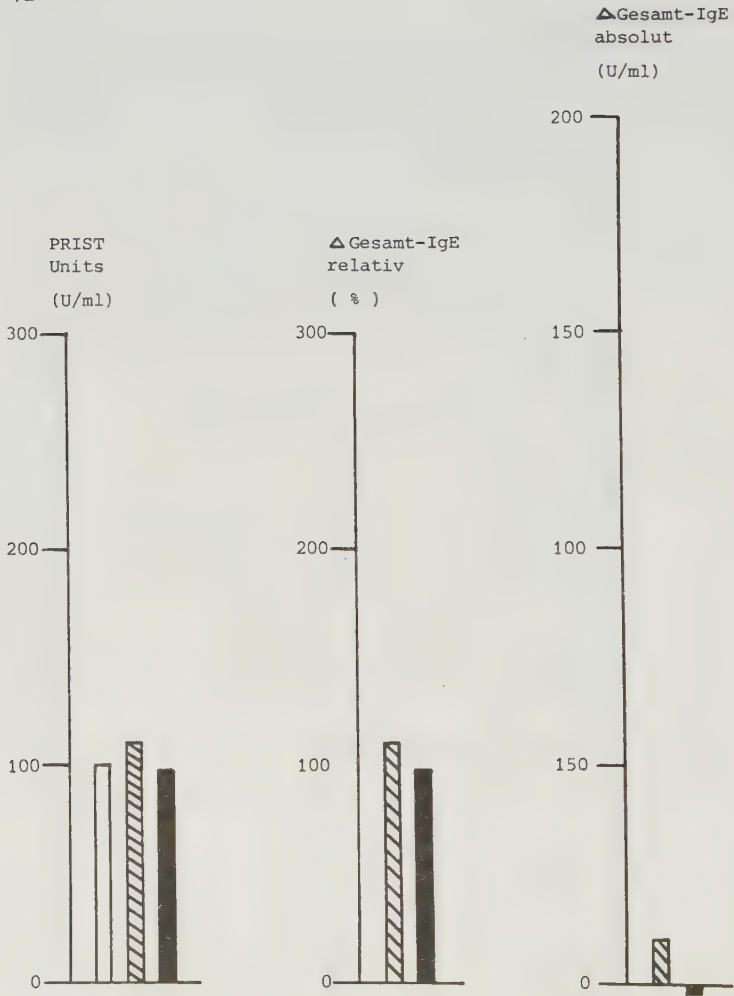
Beschwerden waren nach der zweiten Hyposensibilisierung deutlich abgeschwächt, Patient konnte auf das Depot-Kortikoid verzichten, alle drei Symptomengruppen waren nur noch schwach ausgeprägt, Patient kam wegen guter Besserung der Beschwerden nicht zur empfohlenen 3. Hyposensibilisierung.

Befinden im Serologiejahr 1979 war unverändert gut.

Abb. 14:

2 x Hypo-sensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert niedrig
guter Erfolg

WK, 12



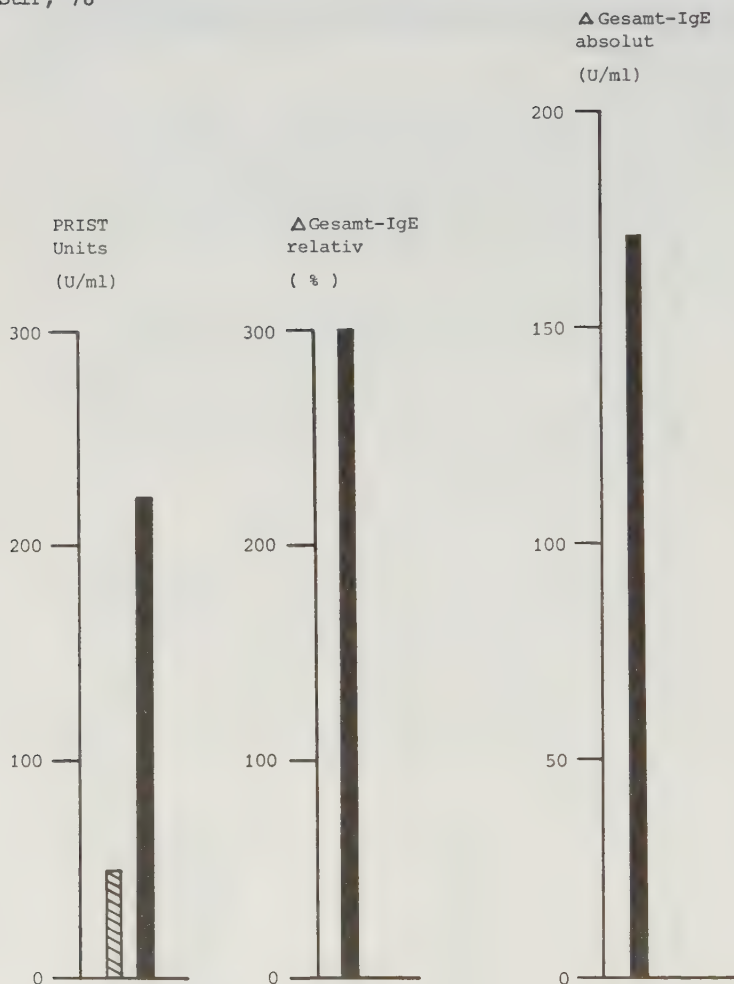
2 x Hyposensibilisierung

niedriger Gesamt-IgE-Ausgangswert (kosaisonal) -
ohne Erfolg

StrP, seit ca. 4 - 5 Jahren Pollinosis, keine fam.
allergische Diathese, pos. PRICK-Test für
Gräserpollen, Baum- und Kräuterpollen, Roggen-
und Weizenpollen, Beschwerdedauer Mitte Mai
bis Ende Juli,
mittelgradige Konjunktivitis, mittelgradige
Rhinitis, keine asthmatischen Beschwerden,
Patient erhielt jährlich ein Depot-Kortikoid,
nahm in unregelmäßigen Intervallen in unter-
schiedlicher Häufigkeit Antihistaminika ein,
1977 wäßrige Hyposensibilisierung
1978 Semidepothyposensibilisierung
1977 konnte nur bis zu mittleren Dosen hypo-
sensibilisiert werden, da unter der Hyposensi-
bilisierung Pollinosesymptome auftraten.
Beschwerden praktisch unverändert,
im Serologiejahr 1979 wegen Krankheit des Pa-
tienten keine Hyposensibilisierung durchgeführt.

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert (kosaisonal)
niedrig, ohne Erfolg

StrP, 78



2_x_Hyposensibilisierung

hoher Gesamt-IgE-Ausgangswert - guter Erfolg

ZiL, seit ca. 20 Jahren Pollinosis, familiäre allergische Diathese, positiver PRICK-Test für Gräserpollen, Baum- und Kräuterpollen, Weizen- und Roggenpollen, Hauptbeschwerdezeit Mai bis August, alle drei Symptomengruppen waren stark ausgeprägt, die asthmatischen Beschwerden erst seit 2 Jahren sehr stark ausgeprägt,

jedes Jahr war ein Depot-Kortikoid notwendig, bei Bedarf zusätzlich verschiedene Antihistaminika, bei starkem Asthma Kortisonspray,

1977 Depot-Hyposensibilisierung

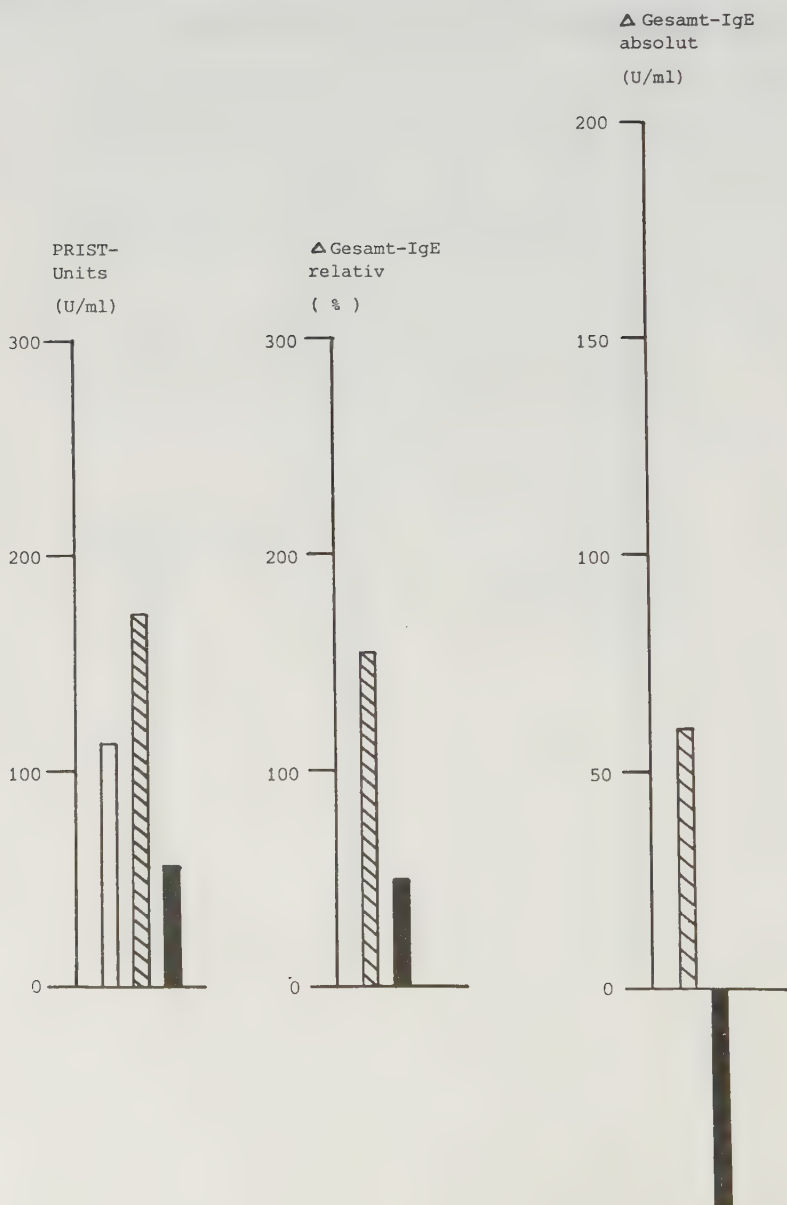
1979 Depot-Hyposensibilisierung

Patientin war nach der 2. Hyposensibilisierung nahezu beschwerdefrei, keine Zusatzmedikation mehr erforderlich.

Abb. 16:

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
guter Erfolg

ZiL, 25



2_x_Hyposensibilisierung

hoher Gesamt-IgE-Ausgangswert - ohne Erfolg

WoK, seit 10 Jahren Pollinosis, keine fam. allergische Diathese, pos. PRICK-Test für Gräserpollen, Kräuterpollen, Baumpollen, Beschwerdedauer von Mai bis Juli/August, seit 5 Jahren zunehmende Intensität der Beschwerden, seit 5 Jahren vermehrt Asthmaanfälle, mittelgradige Konjunktivitis, starke Rhinitis, starke asthmatische Beschwerden, jährlich ein bis zwei Depot-Kortikoide, z. T. häufig zusätzlich Antihistaminika, mit Beginn der asthmatischen Beschwerden auch Kortison-Spray,

1978 Semidepothyposensibilisierung

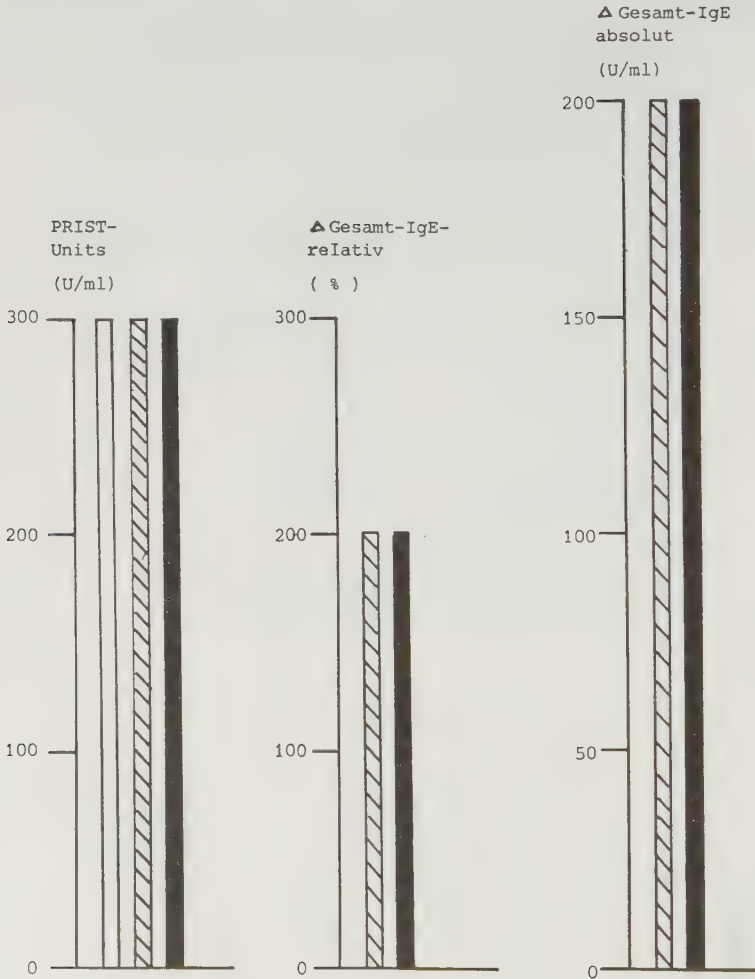
1979 Semidepothyposensibilisierung

nach der 2. Hyposensibilisierung kein Depot-Kortikoid mehr erforderlich, aber nach wie vor häufige Anwendung von Antihistaminika.

Abb. 17:

2 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
ohne Erfolg

WoK, 10



3 x Hyposensibilisierung

niedriger Gesamt-IgE-Ausgangswert - guter Erfolg

StE, seit 12 Jahren Pollinosis, fam. allergische Diathese, pos. PRICK-Test für Gräserpollen, Baum- und Kräuterpollen, Roggen- und Weizenpollen, Beschwerdedauer von April bis August, starke Konjunktivitis, starke Rhinitis, keine asthmatischen Beschwerden, fast jährlich Depot-Kortikoide und Antihistaminika,

1977 wäßrige Hyposensibilisierung

1978 Semidepothyposensibilisierung

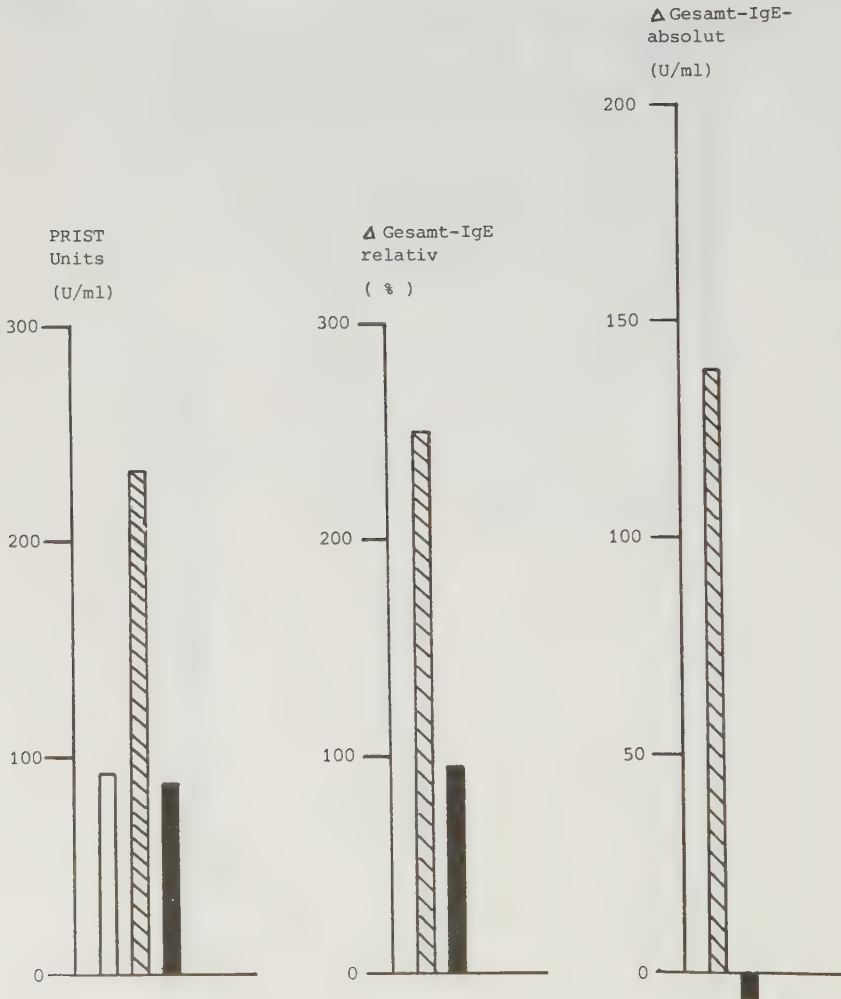
1979 Semidepothyposensibilisierung

nach der 3. Hyposensibilisierung war die Patientin praktisch beschwerdedrei, keine Zusatzmedikation mehr erforderlich.

Abb. 18:

3 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert niedrig,
guter Erfolg

StE, 19



3_x_Hyposensibilisierung

niedriger Gesamt-IgE-Ausgangswert - ohne Erfolg

SchI, Pollinosis seit ca. 10 Jahren, keine fam. allergische Diathese, pos. PRICK-Test für Gräserpollen, Baumb Blütenpollen, Roggen- und Weizenpollen, Beschwerdedauer April bis Juni, in den letzten beiden Monaten zudem symptomauslösende Allergie gegen Nüsse, Apfel- und Kartoffelschalen,

starke Konjunktivitis, starke Rhinitis, keine asthmatischen Beschwerden, jährlich Depot-Kortikoide und Antihistaminika notwendig,

1975 wäßrige Hyposensibilisierung

1976 wäßrige Hyposensibilisierung

1977 wäßrige Hyposensibilisierung

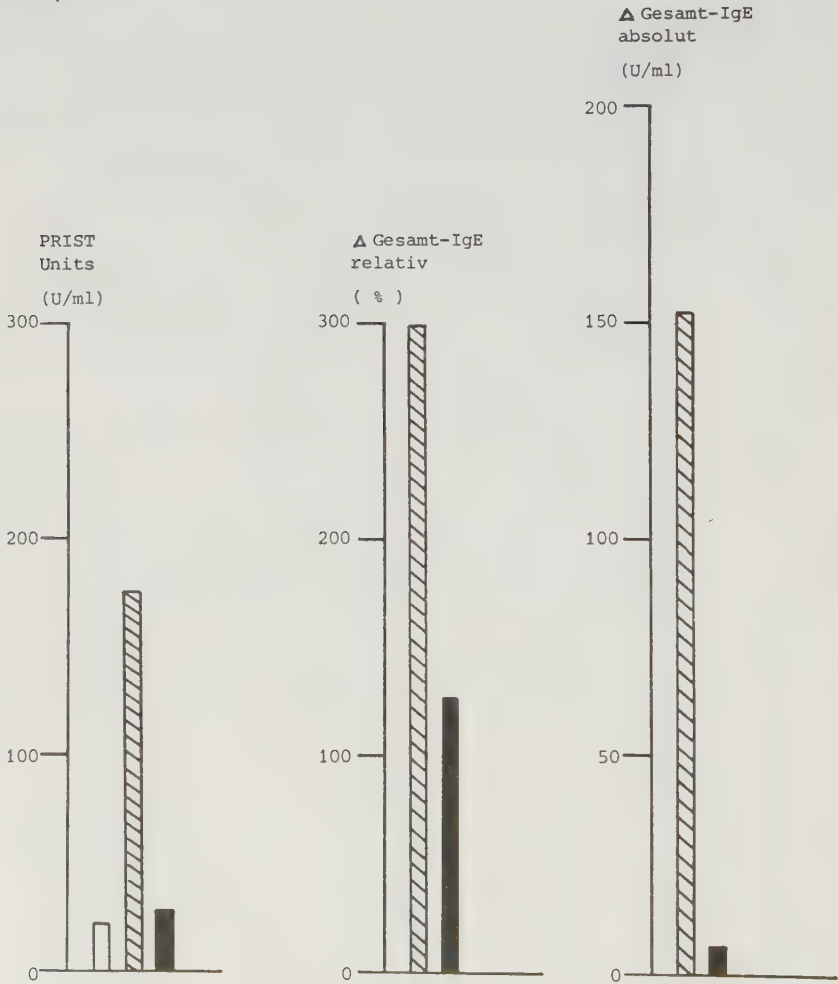
1978 Depot-Hyposensibilisierung

nach der letzten Hyposensibilisierung zwar Besserung der Symptomatik, auf Zusatzmedikamente konnte aber nicht verzichtet werden. 1979 jedoch kein Depot-Kortikoid mehr, da im Serologiejahr 1979 erstmals Auftreten ganzjähriger Symptomatik, Verzicht auf weitere Hyposensibilisierung.

Abb. 19:

3 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert niedrig,
ohne Erfolg

SchI, 21



3_x_Hyposensibilisierung

hoher Gesamt-IgE-Ausgangswert - guter Erfolg

WeU, seit 20 Jahren Pollinosis, keine fam. allergische Diathese, pos. PRICK-Test für Gräserpollen, Baum- und Sträucherpollen, Weizen- und Roggenpollen, schwach positive Reaktion auf Meerschweinchenhaare, Symptomatik im Verlauf der Jahre mit zunehmender Intensität, seit 1975 auch asthmatische Beschwerden, Beschwerdedauer Mai bis August, starke Beschwerden in allen drei Symptomengruppen, jährlich Depot-Kortikoide und Antihistaminika notwendig,

1976 wäßrige Hyposensibilisierung

1977 wäßrige Hyposensibilisierung

1978 Semi-Depothyposensibilisierung

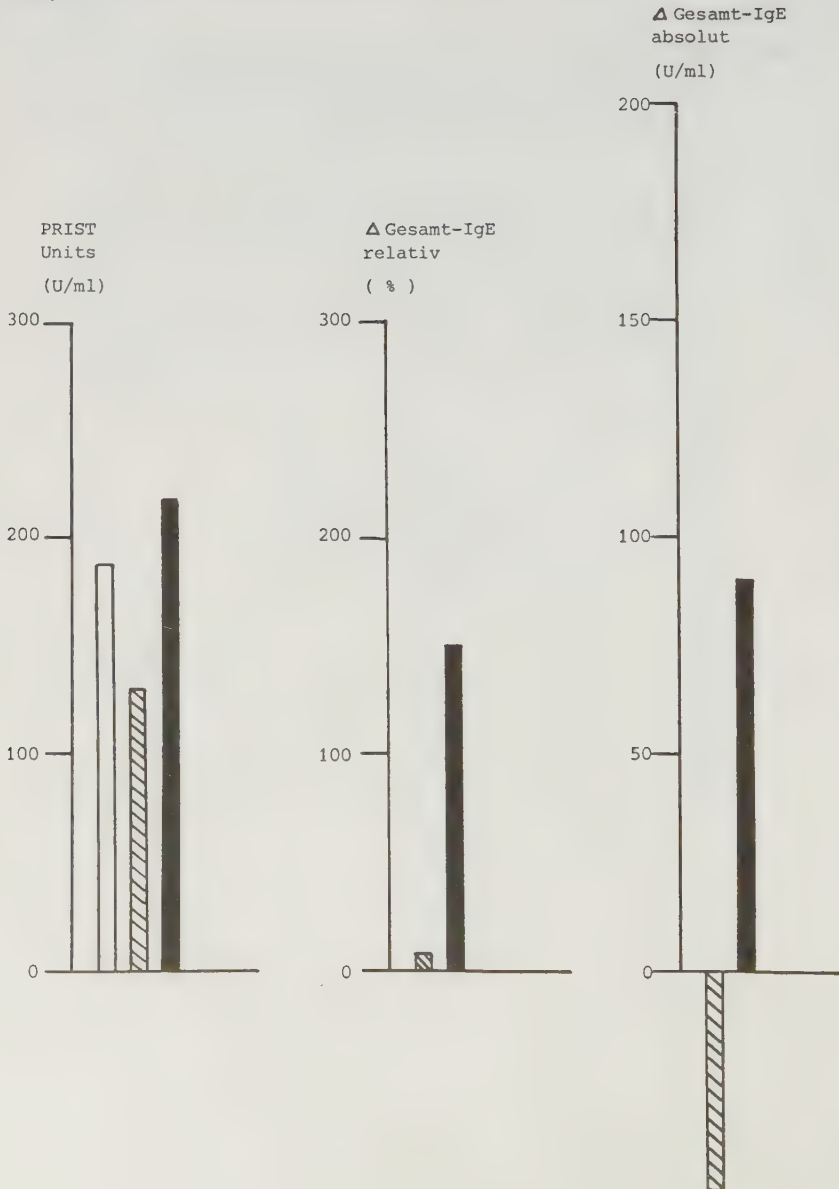
1979 Semi-Depothyposensibilisierung

Patientin machte zur Entwicklung des Beschwerdebildes stark widersprüchliche Angaben; nach der Häufigkeit der erforderlichen Zusatzmedikation, die sie im Sommer 1979 nur noch "gelegentlich" nehmen mußte, darunter kein Depot-Kortikoid und keine Medikation wegen asthmatischer Beschwerden, stuften wir sie unter "gutem" Behandlungserfolg ein.

Abb. 20:

3 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
guter Erfolg

WeU, 15



3 x Hyposensibilisierung

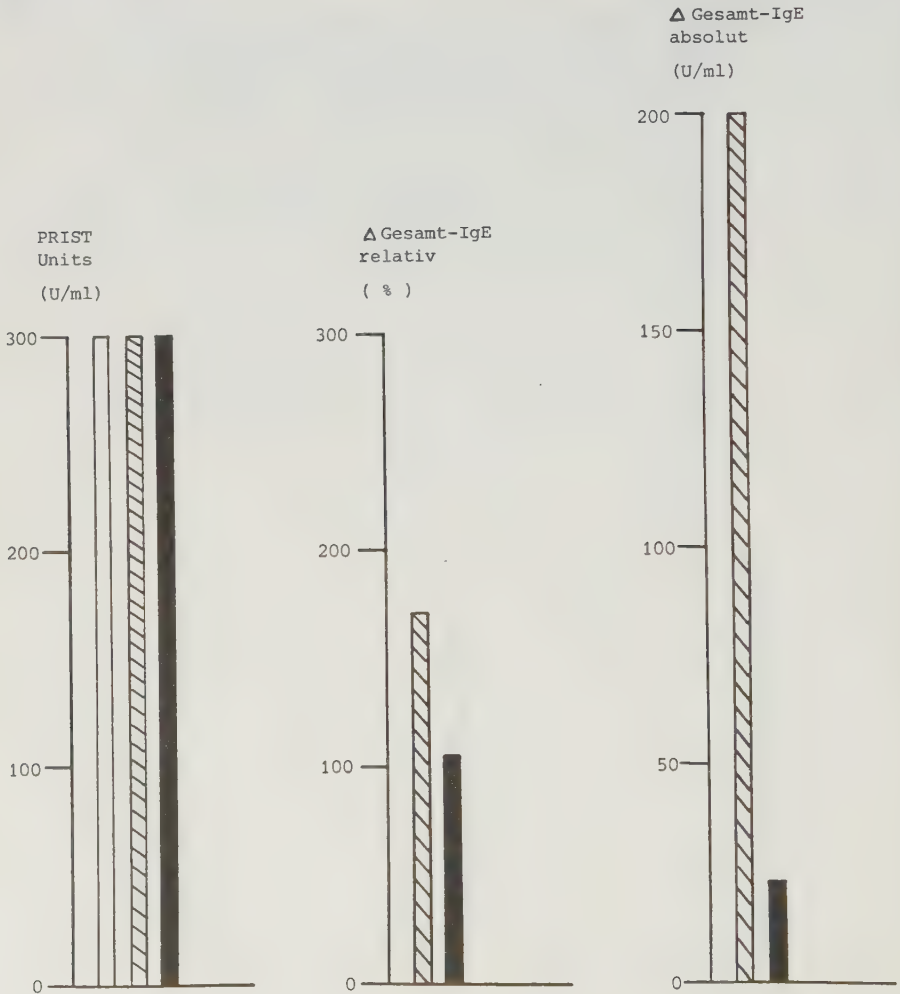
hoher Gesamt-IgE-Ausgangswert - ohne Erfolg

WM, seit 8 Jahren Pollinosis, keine fam. allergische Diathese, pos. PRICK-Test für Gräserpollen, Kräuter- und Baumpollen, Roggenpollen, Beschwerdedauer Mai bis August, mittelgradige Konjunktivitis, mittelgradige Rhinitis, keine asthmatischen Beschwerden, Therapie mit Depot-Kortikoiden und Antihistaminika
1976 bis 1979 wäßrige Hyposensibilisierung, keine Änderung des Beschwerdebildes nach den drei Hyposensibilisierungen, Zusatzmedikation weiterhin erforderlich.

Abb. 21:

3 x Hyposensibilisierung, Gesamt-IgE-Ausgangswert hoch,
ohne Erfolg

WM, 3



3.0.0 DISKUSSION

Das Problem der Standardisierbarkeit und damit Vergleichbarkeit des Symptomenverlaufes ist durch die Natur des Krankheitsbildes Pollinosis erschwert. Voraussetzung einer exakten Fortschreibung des Symptomenverlaufs ist eine extreme Kooperationsbereitschaft des betroffenen Patienten gerade in der Zeit, in der sich das Krankheitsbild klinisch manifestiert und das Allgemeinbefinden des Patienten erheblich, z. T. bis zur Arbeitsunfähigkeit beeinträchtigt ist. Wir haben die Erfahrung gemacht, daß kontinuierliche Angaben über Verlauf und Stärke der Symptome in dichter zeitlicher Reihenfolge, z. B. in wöchentlichen Intervallen, entweder diskontinuierlich, über längere Zeit überhaupt nicht oder aber nachträglich vorgenommen werden. Bei einmal doppelt verschickten Fragebogen gab es bei einigen Patienten zum Teil erhebliche Abweichungen in der Bewertung des gleichen Zeitraumes. Es ist also schwierig, Stärke und Verlauf von Symptomengruppen auf Grund von Patientenangaben zu standardisieren. Entsprechend dazu bereitet der Vergleich mit den Gesamt-IgE-Werten Schwierigkeiten. Zudem beurteilt jeder Patient Ausmaß und Veränderungen in seinem Befinden unterschiedlich. Zahlreiche Autoren betonen ebenfalls die subjektive Beurteilung im Symptomenverlauf durch die Patienten. Wir haben die Gesamt-IgE-Werte nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet.

Der Vergleich zwischen niedrigem und hohem Gesamt-IgE-Ausgangswert und subjektivem Behandlungserfolg ergab bei den Patienten mit niedrigem Gesamt-IgE-Ausgangswert in 90 % der Fälle einen guten, bei 10 % keinen Behandlungserfolg. Dagegen konnte in der Patientengruppe

mit hohem Gesamt-IgE-Ausgangswert nur in 26 % der Fälle ein guter Behandlungserfolg beobachtet werden. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$).

Um diese Beobachtung für eine prognostische Aussage über mögliche Hyposensibilisierungsergebnisse in Abhängigkeit des Gesamt-IgE-Ausgangswertes zu bestätigen, differenzierten wir die beiden Gruppen mit niedrigem und hohem Gesamt-IgE-Ausgangswert nach der Hyposensibilisierungshäufigkeit. Hier konnten wir keine Signifikanz mehr feststellen. Auch mit zunehmender Hyposensibilisierungshäufigkeit überwogen die Patienten mit hohem Gesamt-IgE-Ausgangswert bei fehlendem Behandlungserfolg. Die Literaturangaben zur Verwertbarkeit der Gesamt-IgE-Titerhöhe als Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der Hyposensibilisierungsbehandlung sind unterschiedlich. SADAN et al. fanden bei hyposensibilisierten Kindern mit saisonalem Ragweed-Heuschnupfen eine signifikante Abnahme des klinischen Beschwerdebildes, aber keine wesentliche Änderung der IgE-Werte (127). LEVY et al. stellten dagegen bei Ragweed-Heuschnupfen-Kindern eine Verringerung der IgE-Antikörper in Korrelation zur klinischen Verbesserung fest. Die fehlende statistische Signifikanz erklärten sie mit der noch ungeklärten komplexen Beziehung zwischen der IgE-Konzentration im Plasma und der IgE-Konzentration auf den Gewebsmastzellen (90).

Vergleichen wir Hyposensibilisierungshäufigkeit mit dem subjektiven Behandlungserfolg, können keine statistischen Abhängigkeiten nachgewiesen werden.

Bei der Gegenüberstellung der relativen bzw. absoluten IgE-Änderungen mit der Häufigkeit der Hyposensibilisierungsbehandlungen interessierte uns die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen den IgE-Änderungen und der Anzahl

der Hyposensibilisierungsbehandlungen festzustellen ist. Sowohl bei den relativen als auch bei den absoluten IgE-Änderungen lag die Mehrzahl der Patienten $\leq \bar{x}_A$.

Statistisch läßt sich diese Aussage jedoch nicht sichern. Setzen wir die relativen und absoluten IgE-Änderungen in Beziehung zu dem subjektiven Behandlungserfolg, zeigt sich bei einer relativen IgE-Änderung von ≤ 50 fast kein Unterschied in der Anzahl der Patienten mit gutem und ohne Behandlungserfolg. Liegt die IgE-Änderung dagegen > 50 , ist die Zahl der Patienten ohne Behandlungserfolg höher als mit gutem Behandlungserfolg.

Mit statistischen Methoden konnte diese Tendenz nicht vom Zufall abgegrenzt werden.

Der Vergleich zwischen absoluter Gesamt-IgE-Änderung und subjektivem Behandlungserfolg ergibt bei den Patienten mit einer IgE-Änderung $\leq \bar{x}_A$ mit 57 % einen höheren Anteil von Patienten mit gutem Behandlungserfolg gegenüber 43 % ohne Behandlungserfolg. In der Gruppe mit hohem Gesamt-IgE-Zuwachs liegt der Anteil der Patienten ohne Behandlungserfolg bei 93 %. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$).

Zu den diskutierten Gegenüberstellungen der relativen bzw. absoluten IgE-Änderungen mit den Hyposensibilisierungshäufigkeiten bzw. dem subjektiven Behandlungserfolg fanden wir in der Literatur keine entsprechenden Fragestellungen, die uns einen Vergleich mit unseren eigenen Untersuchungen ermöglichten.

4.0.0 ZUSAMMENFASSUNG

- 4.1.0 Bei 71 Pollenallergikern vom serologischen Typ I nach GELL und COOMBS wurde im Jahre 1979 prae-, ko- und post-saisonal das Gesamt-Immunglobulin E im Serum bestimmt.
- 4.2.0 Das Gesamt-Immunglobulin E wurde mit dem Paper-Radioimmuno-Sorbentassay (PRIST) bestimmt.
- 4.3.0 Die Patienten waren bis 1979 ein-, zwei- bzw. drei- und mehrmals nach verschiedenen Hyposensibilisierungsmethoden hyposensibilisiert und wurden willkürlich der Patienten-kartei der Medizinischen Poliklinik entnommen.
- 4.4.0 Es wurden 6 Patientengruppen gebildet: nach der Anzahl der Hyposensibilisierungsbehandlungen und nach den IgE-Ausgangswerten. Jede Gruppe wurde nach Patienten mit gutem und ohne Behandlungserfolg differenziert.
- 4.5.0 Die Auswertung der Ergebnisse nach klinisch-serologischen Gesichtspunkten ergab einen signifikanten Unterschied zwischen niedrigem und hohem IgE-Ausgangswert und subjektivem Behandlungserfolg. Der subjektive Behandlungserfolg war bei niedrigem IgE-Ausgangswert besser als bei hohem IgE-Ausgangswert.
- 4.6.0 Eine statistische Signifikanz fanden wir außerdem bei der Gegenüberstellung von absoluter IgE-Änderung und subjektivem Behandlungserfolg. Der subjektive Behandlungserfolg war bei Patienten mit hohem absolutem IgE-Zuwachs schlechter als bei Patienten mit niedrigem IgE-Zuwachs.
- 4.7.0 Bei unseren übrigen Fragestellungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

5.0.0 LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AAS, K.: Clinical and experimental aspects of standardization and purification of allergen.
Int. Archs. Allergy appl. Immun. 49, 44 (1975)
- 2) AHLSTEDT, S., BELIN, L., ERIKSSON, N.E. and HANSON, L.A.:
Quantity and avidity of antibodies against birch pollen in atopic patients during hyposensitization.
Int. Archs. Allergy appl. Immun. 48, 632 (1975)
- 3) ARBESMAN, C.E., ITO, K., WYPYCH, J.I. and WICHER, K.:
Measurement of serum IgE by a one-step single radial radiodiffusion method.
J. Allergy Clin. Immunol. 49, 72 (1972)
- 4) AUSTEN, K.F., ORANGE, R.P.:
Chemical mediators in bronchial asthma: The possible role of the chemical mediators of immediate hypersensitivity in pathogenesis of subacute chronic disease.
Am. Rev. Resp. Dis. 112, 423 (1975)
- 5) AUGUSTIN, R.: Demonstration of reagins in the serum of allergic subjects. In: Weir, Handbook of experimental immunology, p. 1076. Exford-Edinburg: Blackwell 1967
- 6) AUGUSTIN, R., CHANDRADSA, K.D.: IgE levels and allergic skin reaction in cancer and non cancer patients.
Int. Arch. Allergy 41, 141 (1971)
- 7) AUGUSTIN, R., CONOLLY, R.C., LLOYD, G.M.: Atopic reagin as a prototype of cytophilic antibodies.
In: Protides Biol. Fluids, Proc. 11th Coll. Bruges 1963, p. 56, H. Peeters (ed).
Amsterdam, Elseviers 1964

- 8) BACH, M.K.: Immediate hypersensitivity: modern concepts and developments.
M.B. Bach (ed). Marcel Dekker, New York (1978)
- 9) BAZARAL, M., ORGEL, H.A., HAMBURGER, R.N.: IgE levels in normal infants and mothers and an inheritance hypothesis.
J. Immunol. 107, 794 (1971)
- 10) BENNICH, H.H., ISHIZAKA, K., JOHANSSON, S.G.O., ROWE, D.S., STANWORTH, D.R. and TERRY, W.D.: Immuno-globulin E: A new class of human immunoglobulin.
Immunology 15, 323 (1968)
- 11) BENNICH, H.H., JOHANSSON, S.G.O.: Structure and function of human Immunoglobulin E.
Advanc. Immunol. 13, 1 (1971)
- 12) BERG, T. and JOHANSSON, S.G.O.: IgE contrations in children with atopic diseases.
Int. Arch. Allergy 36, 219 (1969)
- 13) BERG, T. and JOHANSSON, S.G.O.: Immunoglobulin Levels during childhood, with special regard to IgE.
Acta Paediat. Scand. 58, 513 (1969)
- 14) BERG, T., JOHANSSON, S.G.O.: In vitro diagnosis of atopic allergy. II. IgE and reaginic antibodies during and after rush desensitization.
Int. Arch. Allergy, 41, 434 (1971)
- 15) BERGMANN, K.CH., POPPE, I., ZAUMSEIL, I. and LACHMANN, B.: Beziehung zwischen IgE-Spiegel und allergischer Reaktivität bei Lungenerkrankungen.
Allergie und Immunologie 19, 271 (1973)

- 16) BESREDKA, A.: Du mechanisme de anaphylaxie vis-avis
du sérum de cheval.
C. R. Soc. Biol. 59, 2, 294 (1907)
- 17) BESREDKA, A.: De l'antianaphylaxie.
Ann. Ist. Pasteur 24, 879 (1910)
- 18) BESREDKA, A.: Comment empecher L-anaphylaxie?
C. R. Soc. Biol. 59, 1, 1053 (1907)
- 19) BOYDEN, St.V. and SORKIN, E.: The adsorption of antigen
by spleen cells previously treatet with antiserum
in vitro.
Immunology 3, 272 und 4, 244 (1960)
- 20) BROWN, E.A.: Enapothetic treatment of inhalent allergy.
XVII. The new vitellinic or shielded type of injection.
Ann. Allergy 20, 126 (1962)
- 21) BROWN, E.A.: Proteacoius microparticles for injection.
Chemical Abstracts 71, 224 (1969)
- 22) CESKA, M., LUNDKVIST, U.: A new and simple radioimmuno-
assay method for the determination of IgE.
Immunochemistry, 9, 1021 (1972)
- 23) CITRON, K.M.: Injection treatment for desensitization
in asthma, hay-fever and allergic rhinitis.
Brit. J. Dis. Chest 60, 1 (1966)
- 24) COCA, A.F. and COOKE, R.A.: On the classification of the
phenomena of hypersensitiveness.
J. Immunol. 8, 163 (1923)
- 25) COCA, A.F. and GROVE, E.F.: Studies in hypersensitiveness.
XIII. A study of atopic reagins.
Immunology 10, 445 (1925)

- 26) CONNELL, J.T., SHERMAN, W.B.: Skin-sensitizing antibody.
III. Relationship of the skin-sensitizing antibody
titer to the intracutaneous skin t-st, to the
tolerance of injections of antigens and to the
effects of prolonged treatment with antigen.
J. Allergy, 35, 169 (1964)
- 27) CONROY, M.C., ADKINSON, Jr., LICHTENSTEIN, L.M.:
Measurement of IgE on human basophils: Relation to
serum IgE and anti-IgE induced histamine release.
J. Immunol. 118, 1317 (1977)
- 28) COOMBS, R.R.A. and GELL, P.G.H.: The classification of
the allergic reactions underlying disease.
In: Clinical Aspects of Immunology. Gell and Coombs
(Hrsg.). S. 317. Blackwell, Oxford 1963 (2.Aufl. 1968)
- 29) COOMBS, R.R.A., HUNTER, A., JONAS, W.E., BENNICHT, H.,
JOHANSSON, S.G.O. and PANZANI, R.: Detection of IgE
(ND) spezific antibody (probably reagin) to castorbean
allergen by the red-cell-linked-antigen-antiglobulin
reaction.
Lancet 1968 / I, 1115
- 30) COOKE, R.A., BARNARD, J.H., HEBALD, S. and STULL, A.:
Serological evidence of Immunity with coexisting
sensitization in a type of human allergy (hayfever).
J. exp. Med. 62, 733 (1935)
- 31) DEBELIC, M., VIRCHOW, C., MÖLLER, E., LIPINSKI, CH.:
Immunglobulin E - Diagnostische Bedeutung der Serum-
spiegelbestimmung bei unspezifischen Atemwegserkran-
kungen.
Schweiz. med. Wschr. 102, 1442 (1972)

- 32) DOERR, R.: Allergie. Die Immunitätsforschung. B. VIII.
Springer, Wien 1951
- 33) DUNBAR, W.P.: Zur Ursache und spezifischen Heilung des
Heufiebers.
Oldenbourg, München 1903
- 34) ELVIS, E.F.: Immunologic basis of atopic disease.
Adv. Pediatr. 16, 65 (1969)
- 35) FAHEY, I.L.: Antibodies and immunoglobulins.
JAMA, 194, 183 (1966)
- 36) FEINBERG, S.M., FORAN, F.L., LICHTENSTEIN, M.R. et al.:
Oral pollen therapy in ragwees pollinosis
(cooperativ study).
J. Amer. med. Ass. 115, 23 (1940)
- 37) FRANKLAND, A.W.: High and low dosage pollen extrakt in
summer hayfever and asthma.
Acta Allerg. (Kbh) IX, 183 (1955)
- 38) FREEMAN, E.J.: Dangers and disappointments in hayfever
desensitization.
Int. Archs. Allergy 6, 197 (1955)
- 39) FREEMAN, E.J.: Vaccination against hayfever, report of
results during the last three years.
Lancet I, 1178 (1914)
- 40) FUCHS, A.M. and STRAUSS, M.B.: The clinical evalation
and the preparation and standardization of
suspensions of a new waterinsoluble whole ragweed
pollen complex.
J. Allergy 30, 66 (1959)

- 41) FUCHS, E.: Spezifische Desensibilisierung mit Inhalationsantigenen.
Internist 3, 732 (1962)
- 42) GELL, P.T.H. and COOMBS, R.R.A.: Clinical aspects of immunology.
Blackwell, Oxford 1971
- 43) GIERTZ, H. and SCHUSTER, J.: Die Bedeutung von Mediatorstoffen für das Asthma im Tierexperiment und in der Klinik.
Med. Klinik 67, 634 (1972)
- 44) GILLMAN, S.A., HADDAD, Z.H.: Histamine release from rat peritoneal mast cells after passive sensitization with human reaginic serum or E myeloma protein.
J. Allergy Clin. Immunol. 50, 131 (1972)
- 45) GLEICH, G.J., AVERBACK, A.K., SWEDLUND, H.A.: Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay.
J. Lab. clin. Med. 77, 690 (1971)
- 46) GLEICH, G.J., AVERBACK, A.K., SWEDLUND, H.A.: Concentration of IgE in serum of normal and allergic individuals.
J. Allergy 45, 108 (1970)
- 47) GOLDBERG, N.D.: Cyclic nucleotides and cell function.
In: Weißmann, G., Clairborne, R.: Cell Membrans: Biochemistry, Cell Biology and Pathology.
H.P. Publishing, New York 1975
- 48) GREAVES, M.W., YAMAMOTO, S., FAIRLEY, V.M.: New in vitro test for IgE-mediated hypersensitivity in man.
Brit. med. J. 623 (1972, II)

- 49) GREAVES, M.W., FAIRLEY, V.M., YAMAMOTO, S.: Release of histamine from skin during in vitro anaphylaxis. Int. Arch. Allergy, 41, 932 (1971)
- 50) GREAVES, M.W., YAMAMOTO, S., FAIRLEY, V.M.: Ige-mediated hypersensitivity in human skin studied using a new in vitro method. Immunology 23, 239 (1972)
- 51) GRONEMEYER, W.: Kritische Stellungnahme zu den diagnostischen Methoden bei allergischen Krankheiten. Arch. klin, exp. Derm. 213, 381 (1961)
- 52) GUREVITCH, A.W., HEINER, D.C., REISNER, R.M. and TORRANCE, C.: IgE in atopic dermatitis and other common dermatoses. Arch. Derm. 107, 712 (1973)
- 53) HADDAD, Z.H., LOPAPA, A., KOROTZER, J.: Direct demonstration of human immunoglobulin E (IgE) on rat mast cells after passive sensitization in vitro. J. Allergy 47, 88 (1971)
- 54) HEREMANS, J.F., VAERMAN, J.P.: Beta-2-A-Globulin as a possible carrier of allergic reagine activity. Nature (Lond.) 193, 1091 (1962)
- 55) HERXHEIMER, H.: Hyposensitization by inhalation. V. Europ. Allergiekongreß, Basel, 1962. Schwabe, Basel 1963
- 56) HIRSCH, S.R., ZASTROW, J.E.: Basophil degranulation: a new method of observation and its correlation with skin testing. J. Allergy Clin. Immunol. 50, 338 (1972)

- 57) HUBSCHER, T. and EISEN, A.H.: Allergen binding to human peripheral leukocytes.
J. Allergy 47, 86 (1971)
- 58) HUMPHREY, J.H., WHITE, R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. S. 113, S. 282. Hrsg. E. Macher, Stuttgart, Thieme (1971)
- 59) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T., HORN BROOK, M.M.: Allergen-binding activity of gamma E, gamma G and gamma A antibodies in sera from atopic patients.
J. Immunol. 98, 490 (1967)
- 60) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T.: Physicochemical properties of reaginic antibody. I. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than IgA or IgG.
J. Allergy 37, 169 (1966)
- 61) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T.: Physicochemical properties of reaginic antibody. III. Further studies on the reaginic activity in IgA-globulin preparation.
J. Allergy 38, 108 (1966)
- 62) ISHIZAKA, T. and ISHIZAKA, K.: IgE molecules and their receptor sites on human basophil granulocytes.
In: Mechanism in allergy. Goodfriend, L., Schon, A.H., Orange, R.P. (eds). Marcel Dekker, New York 1973, S.221
- 63) ISHIZAKA, K. and ISHIZAKA, T.: The significance of immunoglobulin E in reaginic hypersensitivity.
Ann. Allergy, 28, 189 (1970)
- 64) ISHIZAKA, K. and ISHIZAKA, T.: Identification of IgE-antibodies as a carrier of reaginic activity.
J. Immunol. 99, 1187 (1967)

- 65) ISHIZAKA, T., ISHIZAKA, K., JOHANSSON, S.G.O. and BENNICH, H.: Histamine release from human leukocytes by anti-E-antibodies.
J. Immunol. 102, 884 (1969)
- 66) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. and HORN BROOK, M.M.: Physicochemical properties of human reaginic antibodies. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity.
J. Immunol. 97, 75 (1966)
- 67) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T., LEE, E.H.: Biologic function of the Fc-fragments of E myeloma protein.
Immunochemistry 7, 687 (1970)
- 68) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T., LEE, E.H.: Physicochemical properties of reaginic antibody. II. Characteristic properties of reaginic antibody different from IgA-ischemagglutinin and IgD-Globulin.
J. Allergy 37, 336 (1966)
- 69) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T., MENZEL, A.E.O.: Physicochemical properties of reaginic antibody. VI. Effect of heat on gamma E-, gamma G- and Gamma A-antibodies in the sera of ragweed sensitive patients.
J. Immunol. 99, 610 (1967)
- 70) ISHIZAKA, K., TADA, T.: Distribution of gamma E forming cells in lymphoid tissues of the human and monkey.
J. Immunol. 104, 377 (1970)
- 71) ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. and TOMIOKA, H.: Demonstration of passive sensitization of monkey mast cells by IgE.
J. Allergy 47, 89 (1971)

- 72) JACOBS, D., HOURI, M., LANDON, J., MERRETT, T.C.:
Circulating levels of immunoglobulin E in patients
with cancer.
Lancet 1972 II, 1059 (1972)
- 73) JÄGER, L. and WENZ, W.: Reagin und Immunoglobulin E (IGE).
Allergie und Immunologie 17, 265 (1971)
- 74) JOHANSSON, S.G.O.: Raised levels of a new immunoglobulin
class (IgND) in asthma.
Lancet II, 951 (1967)
- 75) JOHANSSON, S.G.O.: Serum IgND levels in healthy children
and adults.
Int. Arch. Allergy 34, 1 (1968)
- 76) JOHANSSON, S.G.O. and BENNICH, H.: Immunological studies
of an atypical (myeloma) immunoglobulin.
Immunology 13, 381 (1967)
- 77) JOHANSSON, S.G.O. and BENNICH, H.: Studies on a new class
of human immunoglobulin. I. Immunological properties.
Nobel Symposion. III. Gamma globulins, structure and
control of biosynthesis.
Page 193, Alqvist and Wiksell, Stockholm 1967
- 78) JOHANSSON, S.G.O., BENNICH, H., WIDE, L.: A new class of
immunoglobulin in human serum.
Immunology 14, 265 (1968)
- 79) JOHANSSON, S.G.O., MELLBIN, T. and VAHLQUIST, B.:
Immunoglobulin levels in ethopian preschool children
with special reference to high concentrations of
immunoglobulin E (IgND).
Lancet I, 1118 (1968)

- 80) JOHANSSON, S.G.O., MILLER, A.C.M.L., MULLIAN, N.,
OVERELL, B.G., TEES, E.C. and WHEELER, A.:
Glutaraldehyde-pollen-tyrosine: clinical and
immunological studies.
Clin. Allergy 4, 255 (1974)
- 81) JOHANSSON, S.G.O., MILLER, A.C.M.L., OVERELL, B.B.
and WHEELER, A.W.: Changes in serum antibody
levels during treatment with grass pollen -
tyrosine adsorbate.
Clinical Allergy 4, 57 (1974)
- 82) JUH LIN, L., JOHANSSON, S.G.O., BENNICH, H., HÖGMANN,
C. and THYRESON, N.: Immunoglobulin E in derma-
toses.
Arch. Derm. 100, 12 (1969)
- 83) KÄMMERER, H. and MICHEL, H.: Allergische Diathese und
allergische Erkrankungen.
J. F. Bergmann Verlag, München, 3. Aufl. (1956)
- 84) KOJI, H., WICHER, K., ARBESMAN, C.E.: Studies on IgE
fragments prepared by papain digestion.
Int. Arch. Allergy 41, 477 (1971)
- 85) KOOPMAN, W.J., ORANGE, R.P., AUSTEN, K.F.: Immuno-
chemical and biologic properties of rat IgE.
III. Modulation of the IgE-mediated release of
slow-reacting substance of anaphylaxis by agents
influencing the level of cyclic 3'5'-adenosine
monophosphate.
J. Immunol. 105, 1096 (1970)
- 86) KUMAR, L., NEWCOMB, R.W., HORNBROOK, M.: A yearround
study of serum IgE levels in asthmatic children.
J. Allergy Clin. Immunol. 48, 305 (1971)

- 87) LEONARDY, J.G. and PEACOCK, L.B.: An evaluation of quantitative serum immunoglobulin determinations in clinical practice.
Ann. Allergy 30, 378 (1972)
- 88) LEVY, D.A. and CHEN, J.: Healthy IgE - defect person.
N. Engl. J. Med. 283, 2, 541 (1970)
- 89) LEVY, D.A. and HILL, B.: IgE and IgG antibody responses during immunotherapy.
J. Allergy Clin. Immunology, 51, 79 (1973)
- 90) LEVY, D.A., LICHTENSTEIN, L.M., GOLDSTEIN, E.O., ISHIZAKA, K.: Immunological and cellular changes after treatment of pollen allergy in children.
J. Allergy 45, 110 (1970)
- 91) LEVY, D.A., LICHTENSTEIN, L.M., GOLDSTEIN, E.O. and ISHIZAKA, K.: Immunologic and cellular changes accompanying the therapy of pollen allergy.
J. clin. Invest. 50, 360 (1971)
- 92) LEVY, D.A., OSLER, A.G.: Studies on the mechanisms of hypersensitivity phenomena. XVI. In vitro assays of reagenic activity in human sera: effect of therapeutic immunization on seasonal titer changes.
J. Immunol. 99, 1068 (1967)
- 93) LICHTENSTEIN, L.M.: The role of the cyclic AMP-system in inflammation: an introduction.
In: Braun, W., Lichtenstein, L.M., Parker, C.W. (eds): Cyclic AMP, Cell Growth and the Immune Response. (1974)
- 94) LICHTENSTEIN, L.M.: The interdependence of allergic and inflammatory process in molecular and biological aspects of the acute allergic reaction.
In: Johansson, S.G.O., Strandberg, K., Uvnäs, B. (eds): Nobel Foundation Symposium, Plenum Press, New York (1976)

- 95) LICHTENSTEIN, L.M.: The immediate allergic response:
In vitro separation of antigen activation, decay
and histamin release.
J. Immunol. 107, 1122 (1971)
- 96) LICHTENSTEIN, L.M., AUSTEN, K.F.: Asthma: Physiology,
Immunopharmacology and Treatment.
Academic Press, New York (1977)
- 97) LICHTENSTEIN, L.M., and MARGOLIS, S.: Histamine release
in vitro: inhibition by catecholamines and methyl-
xanthines.
Science, 161, 902 (1968)
- 98) LICHTENSTEIN, L.M., NORMAN, P.S., WINKENWERDER, W.L.
and OSLER, A.G.: In vitro studies of human ragweed
allergy: Changes in cellular and humoral activity
associated with specific desensitization.
J. clin. Invest. 45,2, 1126 (1966)
- 99) LICHTENSTEIN, L.M. and OSLER, A.G.: Studies on the
mechanisms of hypersensitivity phenomena. XII.
An in vitro study of the reaction between ragweed
pollen antigen, allergic human serum and ragweed
sensitive human leukocytes.
J. Immunol. 96, 169 (1966)
- 100) LICHTENSTEIN, L.M. and OSLER, A.G.: Studies on the
mechanisms of hypersensitivity phenomena. IX.
Histamine release from human leukocytes by rag-
weed pollen antigen.
J. Exp. Med. 120, 507 (1964)
- 101) LOVELESS, H.N.: Immunological studies of pollinosis:
The presence of two antibodies related to the same
pollen antigen in the serum of treated hayfever
patients.
J. Immunol. 38, 25 (1940)

- 102) MACLAREN, W.R., HO, F.C., LOPADA, A.:
Rat mast cell degranulation and routine skin
tests in allergic patients.
Ann. Allergy 30, 579 (1972)
- 103) METZGER, H.: The chemistry of the immunoglobulins.
JAMA 202, 129 (1967)
- 104) MICHEL, H.: Der Konstitutionsbegriff in der Allergie.
In: Allergie- und Immunitätsforschung.
Verh. dtsh. Ges. Allergie- und Immun. Forsch.
Bd. 1, Schattauer, Stuttgart 1965
- 105) MICHEL, H.: Indikationen, Kontraindikationen und
diagnostischer Aussagewert von Hauttestungen.
Dtsch. med. J. 22, 105 (1971)
- 106) MILLER, D.L., HIRVONEN, T. and GITLIN, D.: Synthesis
of IgE by the human conceptus.
J. Allergy Clin. Immunol. 52, 182 (1973)
- 107) MILLER, A.C.M.L. and TEES, E.C.: A metabolic adjuvant:
clinical trial of grass pollen-tyrosine adsorbate.
Clin. Allergy 4, 49 (1974)
- 108) NOON, L.: Prophylactic inoculation against hay-fever.
Lancet I (1911). Nachdr.: Int. Arch. Allergy 4,
285 (1953)
- 109) OGAWA, M., BERGER, P.A., McINTYRE, O.R., CLENDENING,
W.E.: IgE in atopic dermatitis.
Arch. Derm. 103, 575 (1971)
- 110) OPREE, W., KRAUSE, H., STOCKBERG, H.: Genetic aspects
of serum IgE levels in atopic families.
Acta allerg. (Kbh) 27, 247 (1972)

- 111) ORANGE, R.P., STECHSCHULTE, D.J., AUSTEN, K.F.:
Immunochemical and biologic properties of rat
IgE. II. Capacity to mediate the immunologic
release of histamine and slow-reacting substance
of anaphylaxis (SRS-A).
J. Immunol. 105, 1087 (1970)
- 112) OSLER, A.G.: Immunology of reaginic allergy: In vitro
studies.
Clin. exp. Immunology 6, 13 (1970)
- 113) OSLER, A.G., LICHTENSTEIN, L.M. and LEVY, D.A.: In
vitro studies of human reaginic allergy.
Adv. Immunol. 8, 183 (1968)
- 114) OTTO, R.: Zur Frage der Serum-Überempfindlichkeit.
Münch. med. Wochenschrift 54, 1665 (1907)
- 115) OVARY, I.: Passive cutaneous anaphylaxis.
In: Immunological Methods. Hrsg. von Ackroyd, I.F.:
Blackwell, Oxford (1969)
- 116) PIRQUET, C.V.: Allergie.
Münch. med. Wochenschrift 53, 1457 (1906)
- 117) PORTIER, P. et RICHET, C.: De l'action anaphylactique
de certains venins.
C. R. Soc. Biol. 54, 170 (1902)
- 118) PRAUSNITZ, C. und KÜSTNER, H.: Studien über die Über-
empfindlichkeit.
Zbl. Bakt.-Abt. I, Bd. 86, Fischer, Jena, 160 (1921)
- 119) PRAUSNITZ, C. und KÜSTNER, H.: Studies on sensitivity.
Orig. wie 118. Engl. trans. in Gell P.G.H. and
Coombs, R.R.A.: Clinical Aspects of Immunology.
Paris, Philadelphia 1963, S. 808

- 120) PRUZANSKY, J.J., PATTERSON, R.: Immunologic changes during hyposensitization therapy.
J. Amer. med. Ass. 203, 805 (1968)
- 121) RAITH, L., SCHUBERT, H., GÖRING, H.D. and KEWITSCH, W.:
IgE-Bestimmung im Serum bei einigen Dermatosen unter besonderer Berücksichtigung des endogenen Ekzems.
Derm. Monatsschr. 161, 1, 264 (1975)
- 122) REISMAN, R.E., WYPYCH, J.I. and ARBESMAN, C.E.:
Relationship of immunotherapy, seasonal pollen exposure and clinical response to serum concentrations of total IgE and ragweed-specific IgE.
Int. Archs. Allergy, appl. Immun. 48, 721 (1975)
- 123) ROSENBERG, E.B., POLMAR, S.H., WHALEN, G.E.: Increased circulating IgE in trichinosis.
Ann. intern. Med. 75, 575 (1971)
- 124) ROSENBERG, E.B., WHALEN, G.E., BENNICH, H. and JOHANSSON, S.G.O.: Increase circulating IgE in a new parasitic disease - human intestinal capillariasis.
N. Engl. J. Med. 283, 1148 (1970)
- 125) ROWE, D.S.: Radioactive single radial diffusion: a method for increasing the sensitivity of immunochemical quantitation of proteins in agar gel.
Bull. Wld. Hlth Org. 40, 613 (1969)
- 126) SCHMIDT, H. und GRABAR, L.: Die Besredkassche Desensibilisierung.
Med. Klin. 54, 848 (1959)

- 127) SADAN, N., RHYNE, M.B., MELLITS, E.D., GOLDSTEIN, E.O.,
LEVY, D.A., LICHTENSTEIN, L.M.:
Immunotherapy of pollinosis in children. Investigation of the immunologic basis of clinical improvement.
New Engl. J. Med. 280, 623 (1969)
- 128) SEHON, A.H.: Contribution to the panel - discussion on
"in vitro tests in human allergic diseases".
V. Congr. int. Allergologica (Ponencias).
Editorial Paz Montalvo Madrid 1964
- 129) SHERMAN, W.B.: Changes in serological reactions and
tissue sensitivity in hay-fever patients during
the early month of treatment.
J. Immunol. 40, 289 (1941)
- 130) SINGER, A.D., HOBEL, C.J. and HEINER, D.C.: Evidence for
secretory IgA and IgE in utero.
J. Allergy Clin. Immunol. 53, 94 (1974)
- 131) SKOV, P.S. and NORN, S.: A simplified method for measuring
basophil histamine release and blocking antibodies in hay fever patients. Basophil histamine
content and cell preservation.
Acta Allergologica 32, 170 (1977)
- 132) SPITZ, E., GELFAND, E.W., SHEFFER, A.L., AUSTEN, K.F.:
Serum IgE in clinical immunology and allergy.
J. Allergy Clin. Immunol. 49, 337 (1972)
- 133) STALLMANN, P.J., WAGONAAR, S.S., SWIERENGA, J., VAN DER
WAL, R.J. and FELTKAMP-VROOM, Th. M.: Cell-bound
IgE on human mast cells and basophilic granulocytes
in atopic and nonatopic subjects.
Int. Archs. Allergy Appl. Immun. 54, 443 (1977)

- 142) TSE, K.S., WICHER, K., ARBESMAN, C.E.: The effect of immunotherapy on IgE antibodies in nasal secretions and serum of ragweed-sensitive patients.
J. Allergy 45, 106 (1970)
- 143) VAERMAN, J.P., EPSTEIN, W., FUDENBERG, H., ISHIZAKA, K.: Direct demonstration of reagin activity in purified gamma_{1A}-globulin.
Nature (Lond.) 203, 1046 (1964)
- 144) VAN DER WERFF, P.J.: Failure of specific desensization in the treatment of bronchial asthma.
In: The therapy of bronchial asthma. Hrsg. von Quarles van Ufford, W.J. Stenfort Kroese, Leiden 1956
- 145) VAN LEEUWEN, S.: Allergische Krankheiten.
Springer-Verlag, Berlin, 2. Aufl. (1928)
- 146) VAN STEELE, A.S. and COOMBS, R.R.A.: The red cell-linked antigen test for incomplete antibodies to soluble proteins.
Int. Arch. Allergy 25, 11 (1965)
- 147) VIRCHOW, C., MÖLLER, E. und DEBELIC, M.: Immunoglobulin E bei Asthma bronchiale allergicum.
Dtsch. med. Wschr. 97, 1024 (1972)
- 148) WALDBOTT, G.L.: The technique of hyposensization.
Int. Arch. Allergy 28, 21 (1965)
- 149) WALDBOTT, G.L.: Present status of pollen injections.
Int. Arch. Allergy 2, 278 (1951)
- 150) WALDMANN, T.A., ATSUSHI, I., OGAWA, M., MCINTYRE, O.R. and STROBER, W.: The metabolism of IgE. Studies in normal individuals and in a patient with IgE myeloma.
J. Immunol. 117, 1139 (1976)

- 151) WALDMANN, T.A., BULL, J.M., BRUCE, R.M., BRODER, S.,
JOST, M.C., BALESTRA, S.T. and SUER, M.E.:
Serum Immunoglobulin E levels in patients with
neoplastic disease.
J. Immunol. 113, 379 (1974)
- 152) WOLFF-EISNER, A.: Über die Urticaria vom Standpunkt
der neuen Erfahrungen über Empfindlichkeit
gegenüber körperfremden Eiweißsubstanzen.
Derm. Zbl. 10, 164 (1907)
- 153) WORTMANN, F.: Hinweise für die Durchführung einer
spezifischen Desensibilisierung.
Prakt. Arzt (Wien), 7, 896 (1970)

Herrn Professor Dr. H. Michel, Medizinische
Klinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin, FB 2, danke ich für die freundliche
Überlassung des Themas und für die bereit-
willige Förderung in allen praktischen und
theoretischen Fragen der Arbeit.

Herrn Assistenzprofessor Dr. Werner Hopfen-
müller, Institut für medizinische Statistik
und Dokumentation bin ich zu besonderem Dank
für die freundliche Beratung und Unterstützung
bei der Erstellung der statistischen Analysen
verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 25. Februar 1947 wurde ich als Sohn des Gärtner-
ehepaares Eugen und Maria Neuhierl in Stuttgart-
Weilimdorf geboren.

Ich besuchte von 1953 bis 1961 die Volksschule in
Stuttgart. In den Jahren 1963 bis 1966 absolvierte
ich eine Kaufmännische Lehre bei der Firma SEL.

Um einen Beruf eigener Zielsetzung und Neigung aus-
üben zu können, entschloß ich mich, im 2. Bildungs-
weg das Abitur nachzuholen.

1966 - 1968 erwarb ich an der Abendrealschule Stutt-
gart die Mittlere Reife, im Sommer 1972 bestand ich
als Schüler des Abendgymnasiums Stuttgart das Zentral-
abitur von Baden Württemberg am Eberhard-Ludwigs-
Gymnasium Stuttgart.

Im WS 1972/73 begann ich an der Universität Heidel-
berg das Studium der Humanmedizin, das ich im Mai 1980
mit dem Staatsexamen abschloß.

Seit 1. Oktober 1980 arbeite ich als Assistenzarzt
in der Abteilung für Anaesthesiologie und operative
Intensivmedizin des Wenckebach-Krankenhauses in
Berlin-Tempelhof.

